

BỘ Y TẾ

**TÀI LIỆU TẬP HUẤN
SỬ DỤNG THUỐC HỢP LÝ
TRONG ĐIỀU TRỊ**

(Tài liệu dùng cho đào tạo liên tục bác sĩ, dược sĩ bệnh viện)

Hà nội - 2005

CHƯƠNG TRÌNH HỢP TÁC Y TẾ VIỆT NAM - THỤY ĐIỂN

Lĩnh vực quản lý dược (DMC2) tài trợ

BAN BIÊN SOẠN

CHỦ BIÊN

TS. Đỗ Khánh Chiến

Vụ Điều trị - Bộ Y tế

BIÊN SOẠN

GS. Đàm Trung Bảo

*Ban biên soạn Dược thư quốc gia
Hội đồng Dược điển Việt Nam*

DSCKI. Nguyễn Thị Phương Châm

Vụ Điều trị - Bộ Y tế

GS. Đặng Hanh Phúc

*Ban biên soạn Dược thư quốc gia
Hội đồng Dược điển Việt Nam*

ThS. Cao Thị Mai Phương

Hội đồng Dược điển Việt Nam

TS. Isidro C. SIA

*Chuyên gia Chương trình hợp tác Y tế Việt Nam
- Thụy Điển*

TS. Sam TORNQUIST

PGS.TS. Nguyễn Thị Vinh

Trường Đại học Y khoa Hà Nội

THƯ KÝ

BS. Đặng Thu Hà

DS. Phạm Thị Thanh Huyền

DMC2 – Vụ Điều trị – Bộ Y tế

BS. Hoàng Thu Thủy

Vv: Ban hành chương trình, tài liệu
đào tạo về sử dụng thuốc hợp lý

Hà nội, ngày 20 tháng 12 năm 2004

Kính gửi: - Các bệnh viện trong toàn quốc
- Các cơ sở đào tạo cán bộ y dược

Nhằm nâng cao khả năng sử dụng thuốc an toàn hợp lý trong bệnh viện, phục vụ tốt hơn công tác chăm sóc sức khỏe người bệnh, Bộ Y tế ban hành 2 bộ chương trình và tài liệu đào tạo liên tục về sử dụng thuốc hợp lý trong bệnh viện, cụ thể là:

Chương trình và tài liệu **“Sử dụng thuốc hợp lý trong bệnh viện”** thời gian đào tạo 1 tuần, để đào tạo cho bác sĩ và dược sĩ đại học đang công tác tại các bệnh viện;

Chương trình và tài liệu **“Sử dụng thuốc hợp lý trong chăm sóc người bệnh”** thời gian đào tạo 1 tuần, để đào tạo điều dưỡng trong bệnh viện.

Các bệnh viện, các cơ sở đào tạo khi có nhu cầu đào tạo liên tục cho cán bộ y tế về sử dụng thuốc an toàn, hợp lý cần dựa trên nội dung của chương trình và tài liệu của Bộ Y tế để tổ chức khoá học cho phù hợp, đảm bảo chất lượng.

	TL. BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ VỤ TRƯỞNG VỤ KHOA HOẠC VÀ ĐÀO TẠO GS. Nguyễn Văn Dịp (Đã ký và đóng dấu)
--	--

NỘI DUNG CHƯƠNG TRÌNH

STT	Nội dung	Mục tiêu học tập	Số tiết	
			Lý thuyết	Thực hành
Bài 1	Một số khái niệm liên quan đến sử dụng thuốc. Sử dụng thuốc tại bệnh viện và giải pháp can thiệp	- Các khái niệm cơ bản liên quan đến sử dụng thuốc: Định nghĩa sử dụng thuốc hợp lý; quá trình chăm sóc bằng thuốc của WHO; dược lâm sàng, dược lý lâm sàng, phân loại bệnh theo ICD - 10 ; phân loại thuốc theo ATC; thuốc kê đơn, thuốc không cần kê đơn. - Thiết lập mối quan hệ bác sĩ, dược sĩ, điều dưỡng trong sử dụng thuốc hợp lý cho người bệnh. - Thực trạng sử dụng thuốc tại các cơ sở y tế và trong cộng đồng. Nguyên nhân, hậu quả và giải pháp can thiệp để tăng cường sử dụng thuốc hợp lý.	01	02
Bài 2	Các thông số dược động học ứng dụng trong lâm sàng	Bốn thông số dược động học và ứng dụng trong thực hành lâm sàng (lựa chọn thuốc, liều dùng, hiệu chỉnh liều, khoảng cách giữa các lần đưa thuốc...).	04	02
Bài 3	Sử dụng kháng sinh hợp lý (vi khuẩn, sự kháng kháng sinh và nhiễm trùng bệnh viện)	- Vi hệ bình thường ở cơ thể người và liệt kê những vi khuẩn gây bệnh thường gặp. - Nhiễm trùng bệnh viện và các biện pháp phòng chống nhiễm trùng bệnh viện. - Định nghĩa về kháng sinh; xếp loại thuốc kháng khuẩn và cơ chế tác dụng nhằm lựa chọn kháng sinh hợp lý. - Nguồn gốc sự đề kháng kháng sinh; khả năng lan truyền và các biện pháp ngăn ngừa sự gia tăng vi khuẩn đề kháng kháng sinh.	05	02
Bài 4	Tương tác thuốc	- Khái niệm về tương tác thuốc với thuốc; tương tác thuốc với thức ăn và đồ uống. Khái niệm tương tác thuốc ngoài cơ thể (tương kỵ). - Nguyên tắc phối hợp thuốc nhằm lợi dụng tương tác có lợi để tăng hiệu quả điều trị, giải độc thuốc ; Tránh phối hợp thuốc tạo tương tác bất lợi; Cách xử lý khi bắt buộc dùng nhiều thuốc và có tương tác bất lợi.	03	02
Bài 5	Phương pháp lựa chọn thuốc điều trị	- Nguyên tắc lựa chọn thuốc để xây dựng danh mục thuốc dùng trong bệnh viện. - Cách xác định các yếu tố khi lựa chọn thuốc, phương pháp phân tích toàn diện về hiệu quả, an toàn, giá thành, dễ sử dụng để lựa chọn thuốc điều trị cho người bệnh.	01	02

Bài 6	Sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận, suy gan, người già, phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú, trẻ em.	- Nguyên tắc dùng thuốc hợp lý, lựa chọn thuốc (hiệu chỉnh liều, khoảng cách dùng thuốc) cho nhóm bệnh nhân đặc biệt: - Người suy giảm chức năng gan, thận; - Người già; - Phụ nữ mang thai; - Phụ nữ cho con bú; - Trẻ em.	01	01
Bài 7	Thông tin thuốc trong bệnh viện	- Tầm quan trọng của thông tin thuốc - Tiêu chí của thông tin chất lượng - Cách lựa chọn thông tin chất lượng từ các nguồn thông tin - Cách tổ chức hoạt động đơn vị thông tin thuốc trong bệnh viện - Nội dung, phương pháp trả lời các câu hỏi thông tin	02	03
Bài 8	Hướng dẫn sử dụng Dược thư quốc gia Việt Nam	- Khái niệm về Dược thư quốc gia Việt Nam (DTQGVN). - Tầm quan trọng của DTQGVN trong công tác hướng dẫn sử dụng thuốc hợp lý (bao gồm cả an toàn và hiệu quả). - Nắm được nội dung của DTQGVN, biết cách tra cứu thông tin về thuốc từ DTQGVN nhằm sử dụng thuốc hợp lý.	01	01
Bài 9	Bài tập phân tích đơn thuốc, phân tích sử dụng thuốc trong các ca lâm sàng	Phương pháp phân tích sử dụng thuốc trong các ca lâm sàng. Cung cấp kỹ năng phân tích cụ thể qua phân tích một số ca lâm sàng đã được chuẩn bị để vận dụng bình bệnh án trong bệnh viện.		04
	Ôn tập, kiểm tra, đánh giá		02	
		- Khai giảng + pretest - Bế giảng + posttest	01	
	Tổng số tiết học		21	19
	Tổng cộng		40	

LỜI NÓI ĐẦU

Năm 1996, Chính phủ đã ban hành Chính sách Quốc gia về thuốc bao gồm hai mục tiêu đảm bảo cung ứng đủ thuốc đảm bảo chất lượng và sử dụng thuốc hợp lý cho người bệnh.

Để thực hiện mục tiêu sử dụng thuốc hợp lý, Bộ Y tế đã ban hành thông tư 08/TT-BYT ngày 4/7/1997 hướng dẫn việc tổ chức, chức năng nhiệm vụ của Hội đồng thuốc và điều trị (HĐT & ĐT) bệnh viện. Trong đó việc đào tạo kiến thức sử dụng thuốc cho bác sĩ, dược sĩ bệnh viện là một nhiệm vụ quan trọng nhằm tăng cường sử dụng thuốc hợp lý, an toàn.

Để tăng cường năng lực đào tạo liên tục kiến thức sử dụng thuốc của các HĐT và ĐT bệnh viện, Bộ Y tế với sự hỗ trợ của Chương trình hợp tác Y tế Việt Nam - Thụy Điển đã biên soạn cuốn Tài liệu tập huấn **“Sử dụng thuốc hợp lý trong điều trị”** (tài liệu dùng cho đào tạo liên tục bác sĩ, dược sĩ bệnh viện).

Tài liệu tập huấn có nội dung mang tính thiết thực và tính thực tiễn cao nhằm mục đích cung cấp những kiến thức cơ bản về sử dụng thuốc hợp lý cho bác sĩ, dược sĩ bao gồm: lựa chọn thuốc đúng, liều dùng đúng và sử dụng thuốc tối ưu.

Nội dung tài liệu gồm 2 phần:

- **Phần 1** là 09 bài đọc, cung cấp những kiến thức cơ bản về sử dụng thuốc (dược lâm sàng, dược lý lâm sàng, vi sinh...). Trong mỗi bài giảng gồm mục tiêu, nội dung, câu hỏi lượng giá và tài liệu cho học viên tham khảo; trong đó các câu hỏi lượng giá vừa nhằm đánh giá kiến thức thu hoạch được của học viên, vừa có tính gợi ý để người sử dụng tham khảo đặt câu hỏi khi tiến hành tập huấn tại cơ sở.
- **Phần 2** là các phụ lục có tính thực hành cao trong việc hành nghề của bác sĩ, dược sĩ.

Kèm theo tài liệu tập huấn là đĩa CD các bài giảng trên phần mềm powerpoint. Các đơn vị tự tổ chức tập huấn có thể tham khảo để chuẩn bị cho bài giảng.

Mặc dù đã được tổ chức biên soạn một cách công phu, thẩm định chặt chẽ và đã được Hội đồng khoa học của Bộ Y tế nghiệm thu, nhưng chắc chắn không tránh khỏi những thiếu sót. Ban biên soạn xin chân thành cảm ơn sự đóng góp quý báu của các chuyên gia y, dược, chuyên gia của chương trình hợp tác Y tế Việt Nam - Thụy Điển đã tham gia biên soạn tài liệu. Cảm ơn sự góp ý, phê bình của các đồng nghiệp trong quá trình sử dụng. Xin chân thành cảm ơn Chương trình Hợp tác Y tế Việt Nam - Thụy Điển đã tài trợ cho sự ra đời của Tài liệu tập huấn “Sử dụng thuốc hợp lý trong điều trị”.

Ban biên soạn

BÀI 1

MỘT SỐ KHÁI NIỆM LIÊN QUAN ĐẾN SỬ DỤNG THUỐC THỰC TRẠNG SỬ DỤNG THUỐC TẠI BỆNH VIỆN VÀ GIẢI PHÁP CAN THIỆP

Thời gian: 3 tiết học (1 tiết lý thuyết, 2 tiết thực hành)

MỤC TIÊU

Sau khi tập huấn học viên trình bày được:

1. Các khái niệm cơ bản liên quan đến sử dụng thuốc: Định nghĩa sử dụng thuốc hợp lý; quá trình chăm sóc bằng thuốc của WHO; dược lâm sàng, dược lý lâm sàng, phân loại bệnh theo ICD - 10 ; phân loại thuốc theo ATC; thuốc kê đơn, thuốc không cần kê đơn
2. Thiết lập mối quan hệ bác sĩ, dược sĩ, điều dưỡng trong sử dụng thuốc hợp lý cho người bệnh
3. Tình hình chung về thực trạng sử dụng thuốc tại bệnh viện và trong cộng đồng.
4. Thực trạng, nguyên nhân, hậu quả và những giải pháp can thiệp việc sử dụng thuốc chưa hợp lý (đặc biệt là sử dụng kháng sinh) trong bệnh viện.

NỘI DUNG

Trong những năm qua ngành Y tế có nhiều nỗ lực trong phục vụ thuốc chăm sóc sức khỏe cho nhân dân. Thị trường thuốc đã đáp ứng cung cấp đủ thuốc cho nhu cầu khám chữa bệnh. Tiền thuốc bình quân đầu người ngày một tăng. Tình hình cung ứng, quản lý sử dụng thuốc trong khu vực điều trị đã được chấn chỉnh. Tuy nhiên sử dụng thuốc chưa thật sự hợp lý. Sử dụng thuốc, đặc biệt là sử dụng kháng sinh chưa hợp lý là vấn đề toàn cầu không riêng gì tại Việt Nam. Chúng ta cần đánh giá đúng thực trạng, tìm đúng nguyên nhân và có những giải pháp can thiệp hữu hiệu để tăng cường sử dụng thuốc đặc biệt là sử dụng kháng sinh hợp lý.

1. MỘT SỐ KHÁI NIỆM

1.1. Sử dụng thuốc hợp lý

Sử dụng thuốc hợp lý đòi hỏi người bệnh phải nhận được thuốc thích hợp với đòi hỏi lâm sàng và ở liều lượng đáp ứng được yêu cầu cá nhân người bệnh, trong một khoảng thời gian thích hợp và với chi phí ít gây tổn kém nhất cho người bệnh và cho cộng đồng (WHO 1998)

1.2. Một số chữ viết tắt

OTC (Over The Counter): Thuốc không cần kê đơn

Ký hiệu  hoặc **R_x** : Thuốc kê đơn

DDD (Defined Daily Dose): Liều dùng một ngày.

DDD là liều tổng cộng trung bình thuốc dùng cho 01 ngày của 01 nhóm thuốc cho 01 chỉ định chính ở người.

Ý nghĩa của DDD:

- DDD có tác dụng theo dõi, giám sát, đánh giá thói quen tiêu thụ và sử dụng thuốc, không phải là bức tranh thực về dùng thuốc.
- DDD giúp so sánh, sử dụng thuốc không bị phụ thuộc vào giá cả và cách pha chế thuốc.
- Giá trị của DDD quan trọng trong đánh giá các vụ kiện về kê đơn.

Đơn vị DDD:

- Với chế phẩm đơn, DDD tính theo g, mg, µg, mmol, U (đơn vị), TU (nghìn đơn vị), MU (triệu đơn vị).
- Với chế phẩm hỗn hợp, DDD tính theo UD (unit dose): 1 UD là 1 viên, 1 đạn, 1g bột uống, 1g bột tiêm, 5ml chế phẩm uống, 1ml chế phẩm tiêm, 1ml dung dịch hậu môn, 1 bốc thật, 1 miếng cấy dưới da, 1 liều kem âm đạo, 1 liều đơn bột.
- Một số thuốc không dùng DDD để theo dõi như: dịch truyền, vaccine, thuốc chống ung thư, thuốc chống dị ứng, thuốc tê, mê, cản quang, mỡ ngoài da.

1.3. Mã ATC

Từ năm 1981 Tổ chức y tế thế giới đã xây dựng hệ thống phân loại thuốc theo hệ thống Giải phẫu - Điều trị - Hoá học, gọi tắt là hệ thống phân loại theo mã ATC (**A**natomical - **T**herapeutic - **C**hemical Code) cho những thuốc đã được Tổ chức Y tế thế giới công nhận và khuyến khích các nước trên thế giới cùng sử dụng.

Trong hệ thống phân loại theo mã ATC, thuốc được phân loại theo các nhóm khác nhau dựa trên các đặc trưng: Tổ chức cơ thể hoặc hệ thống cơ quan trong đó thuốc có tác dụng, đặc tính điều trị của thuốc và nhóm công thức hoá học của thuốc.

Cấu trúc của hệ thống phân loại ATC thuốc chia thành nhiều nhóm tùy theo:

- Các bộ phận cơ thể mà thuốc tác động
- Tác dụng đồng trị của thuốc
- Các đặc trưng hoá học của thuốc.

Mã ATC là một mã số đặt cho từng loại thuốc, được cấu tạo bởi 5 nhóm ký hiệu:

- **Nhóm ký hiệu đầu tiên chỉ nhóm giải phẫu, ký hiệu bằng 1 chữ cái** chỉ cơ quan trong cơ thể mà thuốc sẽ tác dụng tới, vì vậy gọi là mã giải phẫu. Có 14 nhóm ký hiệu giải phẫu được ký hiệu bằng 14 chữ cái tiếng Anh.

Mã phân loại thuốc theo nhóm giải phẫu (chữ cái đầu tiên, bậc 1) của hệ ATC:

- A. (Alimentary tract and metabolism): Đường tiêu hoá và chuyển hoá
- B. (Blood and blood-forming organs): Máu và cơ quan tạo máu
- C. (Cardiovascular system): Hệ tim mạch
- D. (Dermatologicals): Da liễu
- G. (Genito urinary system and sex hormones): Hệ sinh dục, tiết niệu và hormone sinh dục.
- H. (Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones): Các chế phẩm hormone tác dụng toàn thân ngoại trừ hormone sinh dục.
- J. (General anti - infectives for systemic use): Kháng khuẩn tác dụng toàn thân

- L. (Anti-neoplastic and immunomodulating agents): Thuốc chống ung thư và tác nhân điều hoà miễn dịch.
 - M. (Musculo – skeletal system): Hệ cơ xương
 - N. (Nervous system): Hệ thần kinh
 - P. (Anti - parasitic products, insecticides and repellents): Thuốc chống ký sinh trùng, côn trùng và ghẻ
 - R. (Respiratory system): Hệ hô hấp
 - S. (Sensory organs): Các giác quan
 - V. (Various): Các thuốc khác
- **Nhóm ký hiệu thứ hai chỉ nhóm đồng trị chủ yếu, ký hiệu bằng 2 số.** Là một nhóm hai chữ số bắt đầu từ số 01 nhằm để chỉ chi tiết hơn về giải phẫu và định hướng một phần về điều trị. Ví dụ: trong nhóm các thuốc tác động trên hệ thần kinh (N) thì N01 là các thuốc tê mê, N02 là các thuốc giảm đau, hạ nhiệt; N03 là các thuốc chữa động kinh.
 - **Nhóm ký hiệu thứ ba chỉ nhóm đồng trị cụ thể hơn, ký hiệu bằng 1 chữ cái,** bắt đầu bằng chữ A, phân nhóm tác dụng điều trị/dược lý của thuốc. Ví dụ: trong nhóm N01 thì N01A là thuốc gây mê toàn thân, N01B là thuốc gây tê tại chỗ, N02A là các thuốc nhóm opioid, N02B là thuốc thuộc nhóm giảm đau hạ nhiệt, không thuộc nhóm thuốc phiện.
 - **Nhóm ký hiệu thứ tư chỉ nhóm hoá học và điều trị ký hiệu bằng 1 chữ cái.** Là một chữ cái bắt đầu từ A, phân nhóm tác dụng điều trị/dược lý/hoá học của thuốc. Ví dụ: Trong N01A là thuốc gây mê toàn thân, có N01AA là các thuốc gây mê toàn thân thuộc nhóm ether, N01AB là các thuốc gây mê toàn thân thuộc nhóm Halogen.
 - **Nhóm ký hiệu thứ năm chỉ nhóm hoá học của thuốc ký hiệu bằng 2 số.** Là nhóm gồm hai chữ số bắt đầu từ 01, nhằm chỉ tên thuốc cụ thể.

Ví dụ:

Mã số ATC của paracetamol: N 02 B E 01

Trong đó:

N là thuốc tác động lên hệ thần kinh;

02 là thuốc thuộc nhóm giảm đau hạ nhiệt;

B là thuốc thuộc nhóm giảm đau hạ nhiệt, không thuộc nhóm thuốc phiện;

E là thuốc thuộc nhóm có công thức hoá học nhóm Anilid;

01 là thuốc có tên paracetamol.

Mã số của một thuốc mang tính định hướng về tính điều trị của thuốc. Mã ATC giúp cho các cán bộ y tế hiểu một cách khái quát thuốc tác động vào hệ thống cơ quan nào trong cơ thể, tác dụng điều trị và nhóm công thức hoá học của thuốc để định hướng việc sử dụng thuốc trong điều trị đảm bảo hiệu lực của thuốc và tránh nhầm lẫn.

1.4. ICD - 10

Phân loại bệnh tật lần thứ 10 (ICD - 10) của Tổ chức Y tế thế giới ban hành năm 1994 gồm 21 chương. Phân loại theo chương bệnh, nhóm bệnh, bệnh và chi tiết với bộ mã 4 ký tự.

1.5. Sinh học lâm sàng

Đây không phải là thuật ngữ mới và việc giảng dạy đã được hệ thống hoá. Ngược lại, được lâm sàng ít được biết tới. Được lâm sàng được dịch từ “clinical pharmacy” từ tiếng Anglo Saxon.

1.6. Dược lâm sàng

Dược lâm sàng liên quan tới kiến thức về sử dụng thuốc ở người:

- Định nghĩa về các bệnh điều trị với sự mô tả khái quát những dấu hiệu chính của lâm sàng - sinh học.
- Số phận của thuốc trong cơ thể (các yếu tố của dược động học và sinh khả dụng áp dụng cho sự hợp lý hoá phương thức cho thuốc thông dụng và liều lượng thuốc).
- Sự thay đổi liều lượng trong những tình trạng bệnh lý chính (trường hợp người có tuổi, mang thai, suy thận, suy gan...), theo cách điều trị và những tác dụng độc hại, chống chỉ định chính, những tác dụng phụ chủ yếu.
- Các phối hợp có thể, các phối hợp cần tránh dùng (tương tác thuốc với thuốc).
- Những quy tắc về vệ sinh ăn uống kèm theo (tương tác thuốc với thức ăn đồ uống).

1.7. Dược lý lâm sàng

Điều trị mang tính cá thể.

- Tỷ lệ rủi ro - hữu ích của từng bệnh nhân cụ thể (riêng biệt).
- Hiểu biết về đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân.
- Hiệu lực trung bình từ thử nghiệm lâm sàng được đối chiếu với từng cá thể.
- Hiệu lực cá thể tăng lên hoặc giảm xuống.
- Phản ứng có hại (ADR) được quan sát trong thử nghiệm lâm sàng đối chiếu với từng cá thể
- Những đặc điểm chuyên biệt của bệnh nhân có thể thay đổi khả năng phản ứng có hại do thuốc.
- Những nhóm bệnh nhân tương đối nhỏ được nghiên cứu trong thử nghiệm lâm sàng.
- Khả năng quan sát được hiện tượng phản ứng có hại do thuốc tương đối hiếm, gặp là rất thấp.

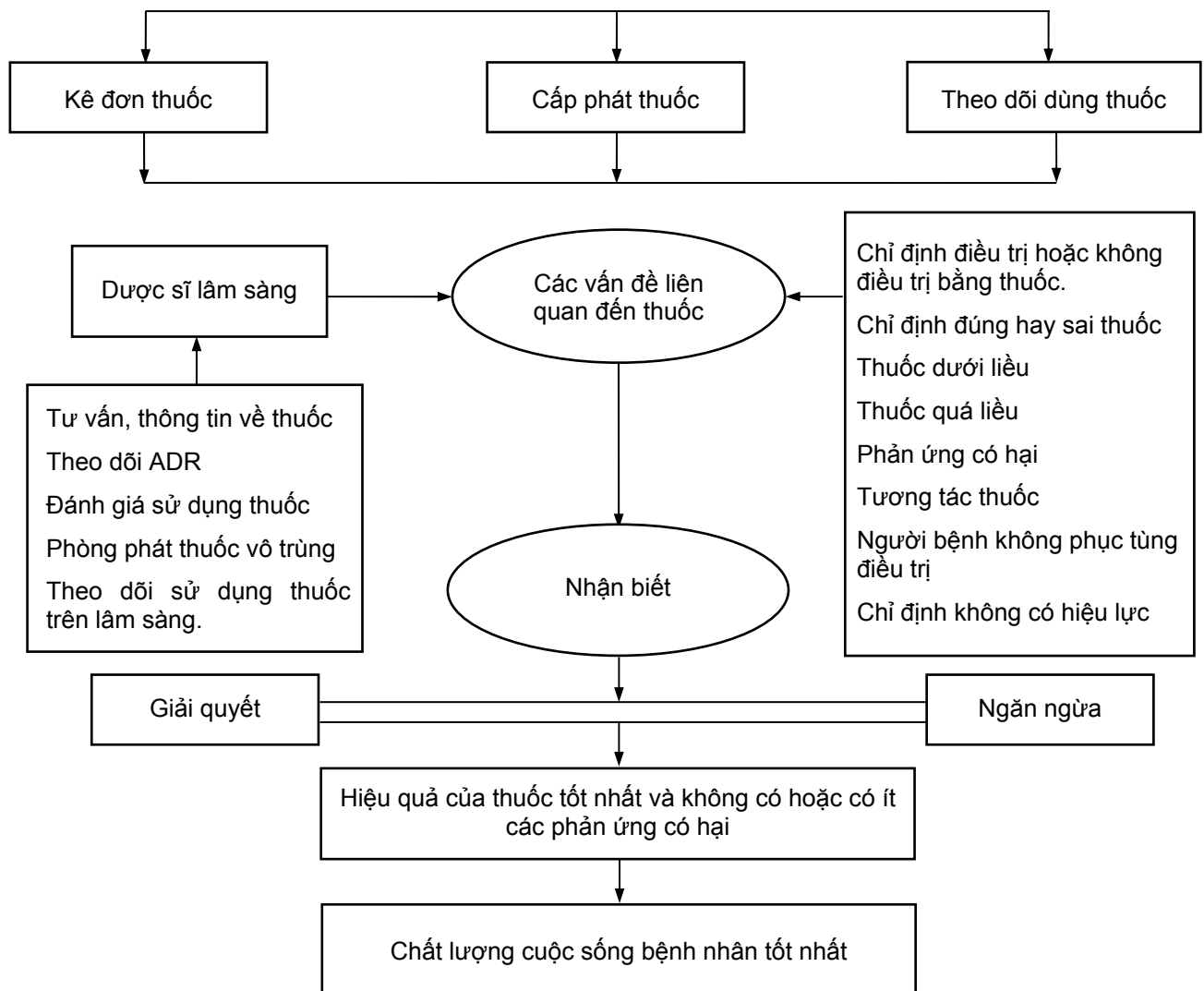
Hai thành phần của dược lý lâm sàng:

- *Dược động học (Pharmacokinetics):* Mối quan hệ giữa liều lượng với nồng độ thuốc trong huyết tương, liên quan với việc hấp thu, phân bố, chuyển hoá, thải trừ thuốc.
- *Dược lực học (Pharmacodynamics):* Mối quan hệ giữa liều lượng với các hậu quả lâm sàng có thể quan sát được.

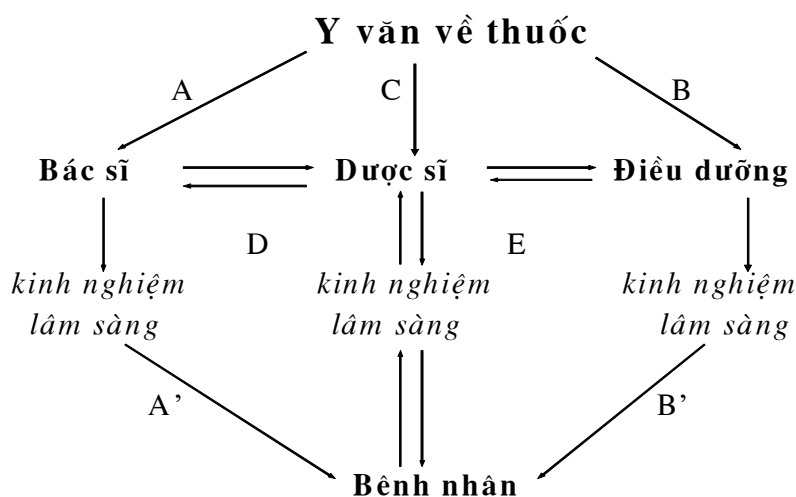
Vậy muốn lựa chọn thuốc hợp lý cho người bệnh cần phải có kiến thức về dược lâm sàng và dược lý lâm sàng; cần sự cộng tác làm việc của cả bác sĩ và dược sĩ.

2. QUÁ TRÌNH CHĂM SÓC BẰNG THUỐC. THIẾT LẬP MỐI QUAN HỆ BÁC SĨ, DƯỢC SĨ VÀ ĐIỀU DƯỠNG TRONG SỬ DỤNG THUỐC HỢP LÝ CHO NGƯỜI BỆNH

2.1. Quá trình chăm sóc bằng thuốc (WHO)



2.2. Mối quan hệ bác sĩ, dược sĩ, điều dưỡng trong sử dụng thuốc



- Thiết lập được mối quan hệ bác sĩ - dược sĩ - điều dưỡng để thông tin thuốc và thực hành dược lâm sàng trong bệnh viện không phải là dễ vì ở đây có sự thay đổi quan điểm và cách thức nhìn nhận về sự chăm sóc người bệnh, chứ không chỉ đơn thuần là thay đổi kỹ thuật chăm sóc người bệnh.
- Thầy thuốc, dược sĩ, điều dưỡng, người bệnh đều cần thông tin về thuốc. Thông tin về thuốc không thể tách rời thực hành dược lâm sàng trong bệnh viện.
- Trong thực hành dược lâm sàng thì quan hệ của dược sĩ với bác sĩ là mối quan hệ quan trọng nhất.

2.3. Lưu ý khi tiến hành thực hành dược lâm sàng trong bệnh viện

Với dược sĩ:

- Không nên làm phiền bác sĩ vì những chuyện vụn vặt "không nên dẫm lên chân người khác".
- Không nên tiếp xúc hoặc phê bình bác sĩ về điều trị khi bác sĩ khám bệnh, vì có thể làm bệnh nhân lo lắng.
- Phải chuẩn bị kiến thức trước mỗi cuộc thảo luận với bác sĩ. Hãy giới thiệu thông tin một cách tổng hợp và phát triển kiến thức rộng hơn xuất phát từ y văn và dược lý.
- Chỉ nên đưa ra quan điểm khi bác sĩ yêu cầu. Không bao giờ bộc lộ quan điểm vì chắc chắn và nhanh chóng thất bại khi bác sĩ có ý kiến đối lập với mình.
- Dược sĩ không nên quên bác sĩ chịu trách nhiệm đối với người bệnh.

Với bác sĩ: Để thực hành kê đơn tốt cần

- Cộng tác với dược sĩ vì lợi ích của người bệnh.
- Luôn trao đổi thông tin về thuốc với dược sĩ trước khi kê đơn nếu có nghi ngờ và chưa rõ về thuốc định kê đơn.

Với điều dưỡng:

- Luôn hỏi dược sĩ về cách dùng thuốc đúng (thời gian, khoảng cách, đường dùng, cách phối hợp thuốc...) cho người bệnh.

- Thực hiện y lệnh của bác sĩ. Nhưng chủ động phát hiện những nhầm lẫn trong y lệnh điều trị hoặc tác dụng có hại của thuốc đối với bệnh nhân và thông báo kịp thời với bác sĩ.

3. NGUYÊN NHÂN VÀ GIẢI PHÁP NGĂN NGỪA KHÁNG SINH TRONG NGÀNH Y TẾ

3.1. *Thống kê 10 bệnh mắc cao nhất năm 2003 (Theo niên giám thống kê y tế 2003, Bộ Y tế)*

S	Bệnh	Tỷ lệ mắc/100.000 dân
1	Sởi tiết niệu	376,01
2	Các bệnh viêm phổi	355,86
3	Viêm phế quản và viêm tiểu phế quản	238,64
4	Ỉa chảy, viêm dạ dày, ruột non có nguồn gốc nhiễm khuẩn	216,49
5	Cúm	166,95
6	Tai nạn giao thông	164,00
7	Tăng huyết áp nguyên phát	138,48
8	Viêm dạ dày tá tràng	113,33
9	Bệnh ruột thừa	110,33
1	Đục thủy tinh thể, tổn thương khác của thể thủy tinh	87,00

Từ các số liệu trên cho thấy bệnh nhiễm khuẩn vẫn chiếm đa số (6/10) trong 10 bệnh có tỷ lệ mắc cao nhất tại Việt Nam. Do đó sử dụng kháng sinh điều trị vẫn chiếm tỷ lệ lớn trong các loại thuốc.

3.2. *Các yếu tố ảnh hưởng đến sử dụng thuốc*

Muốn tăng cường sử dụng thuốc hợp lý nói chung, kháng sinh nói riêng cần xem xét toàn diện các yếu tố ảnh hưởng đến sử dụng thuốc để can thiệp vào tất cả các những vấn đề chưa hợp lý. Những vấn đề trao đổi dưới đây chỉ đề cập đến một số nguyên nhân chủ yếu.



4. NHỮNG VẤN ĐỀ VỀ SỬ DỤNG KHÁNG SINH CHƯA HỢP LÝ

4.1. Trong cơ sở y tế

- Chẩn đoán bệnh chưa đúng do bác sĩ chưa chú ý, chưa xác định chính xác được vi khuẩn gây bệnh.
- Không nắm được đầy đủ thông tin về tình hình kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh tại địa phương và trong khu vực.
- Lạm dụng kháng sinh phổ rộng, điều trị mang tính chất bao vây.
- Lạm dụng phối hợp kháng sinh hoặc chưa biết các nguyên tắc phối hợp kháng sinh.
- Chưa chú ý hiệu chỉnh liều kháng sinh nhóm aminoglycosid, beta-lactam... đối với nhóm bệnh nhân đặc biệt (người cao tuổi, người suy thận, người suy gan, trẻ em, phụ nữ mang thai, bà mẹ cho con bú...)

Nguyên nhân

- Thiếu các hướng dẫn điều trị.
- Bác sĩ và dược sĩ thiếu kiến thức về sử dụng thuốc hợp lý (dược lý lâm sàng, dược lâm sàng) hoặc chưa ứng dụng kiến thức vào thực hành lâm sàng.
- Bác sĩ thiếu cập nhật thông tin sử dụng thuốc hợp lý
- Tác động của yếu tố kinh tế trong kê đơn và sử dụng kháng sinh.

4.2. Trong cộng đồng

- Người dân mua kháng sinh và tự điều trị không có đơn của bác sĩ.
- Quản lý thực hiện quy chế kê đơn và bán thuốc theo đơn chưa chặt chẽ.
- Sử dụng kháng sinh không đúng mục đích như dùng kháng sinh điều trị bệnh thông thường do virus, sử dụng kháng sinh dưới liều khuyến cáo, không đủ thời gian...

Nguyên nhân:

- Người dân thiếu các kiến thức y học thông thường, không hiểu mức độ cần thiết của việc chẩn đoán và điều trị đúng bệnh nhiễm khuẩn.
- Thiếu giáo dục về sử dụng kháng sinh hợp lý.
- Không biết tác hại của việc sử dụng kháng sinh không hợp lý, an toàn.

4.3. Hậu quả việc sử dụng kháng sinh không hợp lý

4.3.1. Đối với tác nhân gây bệnh

- Gia tăng các tác nhân gây bệnh, các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh.
- Xuất hiện nhanh các chủng đề kháng mới.
- Lan truyền các chủng vi khuẩn kháng thuốc từ động vật sang người.

4.3.2. Đối với điều trị

- Điều trị kéo dài hoặc thất bại.
- Các nhà nghiên cứu phải tìm các kháng sinh mới thay thế cho các loại kháng sinh đã bị đề kháng.
- Phải tăng liều hoặc phối hợp nhiều loại kháng sinh nếu gặp vi khuẩn đề kháng.

4.4. Ngăn ngừa kháng kháng sinh

4.4.1. Trong cơ sở y tế

- Sử dụng các số liệu về kháng kháng sinh tại địa phương nhằm lựa chọn kháng sinh hợp lý. Số liệu về sự kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh rất khác nhau và phụ thuộc vào các yếu tố như địa điểm, quần thể bệnh nhân, từng bệnh viện hay thời gian điều trị của bệnh nhân, do đó cần lưu ý đến số liệu về tình hình kháng thuốc tại mỗi địa phương để lựa chọn kháng sinh điều trị.
- Các hoạt động tuyên truyền giáo dục sử dụng kháng sinh
 - + Theo dõi và thông tin về kháng kháng sinh thường xuyên, nâng cao nhận thức về kháng kháng sinh tại các cơ sở y tế.
 - + Sử dụng các công cụ, chương trình đào tạo, tuyên truyền giáo dục, hướng dẫn sử dụng kháng sinh hợp lý cho bác sĩ, nhân viên y tế và bệnh nhân.
- Ngăn chặn nhiễm khuẩn
 - + Tiêm vaccine phòng các bệnh nhiễm khuẩn có thể phòng tránh được.
 - + Hạn chế các thủ thuật can thiệp, thủ thuật gây xâm lấn khi không thật cần thiết.
 - + Thực hiện tốt công tác chống nhiễm khuẩn bệnh viện.

- Chẩn đoán và điều trị hiệu quả
 - + Xác định chính xác vi khuẩn gây bệnh, tham khảo ý kiến chuyên gia bệnh nhiễm khuẩn trước khi kê đơn. Thực hiện thực hành kê đơn tốt (GPP).
 - + Xây dựng các hướng dẫn điều trị các bệnh nhiễm khuẩn, tăng cường hợp tác giữa các tổ chức chuyên môn, các tạp chí chuyên ngành đăng tải các thông tin y học dựa trên bằng chứng.
- Can thiệp của nhân viên y tế với bệnh nhân có nguy cơ cao
- Đào tạo, giáo dục kiến thức về thông tin thuốc và điều trị
 - + Tăng cường đào tạo lại cho bác sĩ, dược sĩ kiến thức sử dụng kháng sinh hợp lý, sử dụng thông tin về kháng kháng sinh trong kê đơn.
 - + Xây dựng danh mục thuốc kháng sinh sử dụng trong bệnh viện, đánh giá sử dụng kháng sinh trên lâm sàng.
 - + Thu thập và báo cáo thông tin về hiệu quả điều trị, các phản ứng có hại (ADR)

4.4.2. Với cộng đồng

- Tuyên truyền giáo dục sức khỏe thông qua các cơ sở Y tế và phương tiện thông tin đại chúng.
- Giáo dục sử dụng kháng sinh hợp lý thông qua các tổ chức quần chúng như Hội phụ nữ, Đoàn thanh niên...
- Sử dụng các hình thức truyền thông khác nhau trong tuyên truyền kiến thức về sử dụng thuốc kháng sinh.

4.4.3. Với người bán thuốc

- Giáo dục sử dụng kháng sinh hợp lý.
- Kiểm soát chặt chẽ việc thực hiện bán thuốc theo đơn.

5. MỘT SỐ NHẬN XÉT VỀ SỬ DỤNG THUỐC TẠI BỆNH VIỆN

5.1. Tình hình sử dụng thuốc tại bệnh viện: Trong năm 2003 và 2004 qua báo cáo của 664 bệnh viện (25 bệnh viện trung ương, 162 bệnh viện tỉnh, 445 bệnh viện huyện, 30 bệnh viện ngành) cụ thể như sau:

Đơn vị: 1.000đ

STT	Sử dụng thuốc	Năm 2003	Năm 2004
1	TS tiền thuốc	1.362.958.014	1.646.868.138
	<i>Trong đó:</i>		
a	Tiền thuốc BHYT	485.657.003	541.514.719
	% so với tổng tiền thuốc	36%	33%
b	Tiền thuốc viện phí	877.301.011	1.105.353.419
	% so với tổng tiền thuốc	64%	67%
c	Thuốc kháng sinh	737.784.794	931.764.843
	% so với tổng tiền thuốc	54%	56%

STT	Sử dụng thuốc	Năm 2003	Năm 2004
d	Tiền thuốc vitamin	26.103.493	31.308.417
	% so với tổng tiền thuốc	2%	2%
e	Tiền thuốc sản xuất trong nước	261.138.382	322.933.808
	% so với tổng tiền thuốc	19%	20%
g	Tiền thuốc nhập ngoại	1.101.819.632	1.323.934.330
	% so với tổng tiền thuốc	81 %	80 %
2	Tiền dịch truyền các loại	185.565.022	254.388.781
3	Tiền hoá chất xét nghiệm	247.371.533	293.006.400
4	Máu (lít)	107.717	124.813
	Tiền máu	47.583.411	54.172.499

Kết quả thống kê 2 năm 2003, 2004 cho thấy:

- a. Tổng tiền thuốc sử dụng trong bệnh viện tăng, do số giường bệnh gia tăng trong năm 2004 so với các năm trước trong đó:
 - Tỷ lệ tiền thuốc vitamin chiếm 2% tổng tiền thuốc. Năm 2000, 2001, 2002, tỉ lệ chiếm 5 - 7% tổng tiền thuốc. Tiền thuốc vitamin giảm đi nhiều. Đây quả là một kết quả đáng mừng, phải chăng là sử dụng vitamin đã hợp lý, không còn lạm dụng do có sự can thiệp của Chỉ thị 05. Tiền thuốc kháng sinh chiếm tỉ lệ 54 - 56% tổng tiền thuốc. Điều này cho thấy bệnh nhiễm khuẩn vẫn là bệnh chiếm nhiều tại Việt Nam.
 - Thuốc sản xuất trong nước chiếm 19 - 20% tổng tiền thuốc. Do thuốc sản xuất trong nước là thuốc thông thường, giá rẻ. Thuốc đặc trị chữa bệnh phần lớn phải dùng thuốc nhập khẩu, giá đắt. Điều này cho thấy các doanh nghiệp dược Việt Nam cần xem xét lại cơ cấu mặt hàng và ngành hóa dược Việt Nam cần được đầu tư sản xuất nguyên liệu làm thuốc và nhanh chóng nghiên cứu sản xuất các hóa dược đã hết thời gian đăng ký bản quyền để chủ động về thuốc và giá thuốc phục vụ cho khám chữa bệnh.
- b. Tiền thuốc thử hoá chất xét nghiệm tăng. Điều này cho thấy khu vực cận lâm sàng ngày càng phục vụ tốt cho chẩn đoán, nhưng cũng không loại trừ có sự lạm dụng các xét nghiệm không cần thiết.
- c. Nhu cầu sử dụng máu điều trị tăng hàng năm. Cần tăng cường vận động hiến máu nhân đạo, tăng cường xây dựng các ngân hàng máu và sản xuất chế phẩm máu đảm bảo chất lượng tại tuyến tỉnh nhằm đáp ứng nhu cầu máu trong điều trị.

5.2. Thiếu thông tin về thuốc và kiến thức cập nhật

Ví dụ: Kiến thức lạc hậu về sử dụng methionin

Có nhiều người hiểu sai rằng methionin là thuốc nhất định phải có trong điều trị bệnh về gan. Thói quen này mâu thuẫn nghiêm trọng với sự thực rõ ràng là bệnh gan cũng dẫn tới giảm khả năng thải trừ amino acid của gan. Bác sĩ điều trị cũng chưa quan tâm đến nguyên nhân gây ra homocystin niệu và các biến chứng có liên quan do quá liều methionin.

ở những bệnh nhân mắc bệnh gan cấp tính hoặc mạn tính có nguy cơ gây ra bệnh não do gan. Sinh bệnh học có liên quan tới mất khả năng của gan để giải độc protein và amino acid. Amoniac và mercaptan được hình thành từ urê và hợp chất chứa

sulfua, các chất này có thể gây hôn mê cho người bệnh (sự hiện diện của mercaptan trong hơi thở của bệnh nhân mắc bệnh não do gan thường gây ra mùi đặc trưng)

Tác dụng của methionin trong điều trị

Nhiều bác sĩ dùng methionin cho người bệnh mà không đánh giá thông tin để phân tích tình trạng, các nguy cơ và sự hợp lý trong các trường hợp bệnh khác nhau, chú ý:

- Chỉ dùng methionin giống như dùng acetylcystein để điều trị ngộ độc đối với những thuốc có độc tính đối với gan như paracetamol
- Không dùng methionin điều trị cho bệnh nhân viêm gan hoặc xơ gan.

Để thay đổi thói quen chỉ định methionin chưa đúng cần cung cấp thông tin cho bác sĩ về sử dụng methionin (đọc phần phụ lục khuyến cáo về sử dụng methionin)

Ví dụ: Vấn đề lạm dụng glucocorticoid

Sử dụng thường xuyên glucocorticoid khi dùng các loại thuốc tiêm truyền là chưa hợp lý. Bác sĩ sử dụng corticoid trong điều trị với "mục đích phòng ngừa sốc phản vệ". Do sự thiếu hiểu biết nên việc lạm dụng glucocorticoid trong điều trị như một thói quen thường xuyên. Hầu hết các phản ứng da do các thuốc kháng sinh được cho là các triệu chứng của phản vệ và vì thế mối lo ngại nguy cơ này bị thổi phồng. Bác sĩ thiếu kiến thức cơ bản về cơ chế phản ứng có hại chậm của nhiều loại thuốc kháng sinh. Vấn đề này cần được thảo luận và đánh giá qua phân tích về nguy cơ, lợi ích và tính hiệu quả của việc sử dụng glucocorticoid thường xuyên. Hội đồng thuốc và điều trị bệnh viện cần tăng cường kiểm soát sử dụng glucocorticoid.

Ví dụ: Thiếu kiến thức về tương tác thuốc (trong phối hợp thuốc)

Bác sĩ, dược sĩ thiếu hiểu biết về cơ chế cơ bản của tương tác thuốc. Không nhận thức được những hậu quả nguy hiểm của tương tác thông thường như giữa cimetidin và theophyllin hoặc giữa erythromycine và các thuốc kháng histamin. Mặc dù trong bệnh viện thường sử dụng các thuốc cũ, nhưng thiếu kiến thức về tương tác thuốc do đó không biết được các nguy cơ do tương tác thuốc và biện pháp để giảm tối thiểu các nguy cơ này, hoặc không biết tận dụng tương tác có lợi tăng hiệu quả điều trị, giảm liều thuốc.

5.3. Sử dụng kháng sinh chưa hợp lý gây hậu quả gia tăng các chủng vi khuẩn kháng thuốc

Lựa chọn kháng sinh hợp lý thật sự không đơn giản. Làm thế nào để lựa chọn thuốc thích hợp với yêu cầu lâm sàng của người bệnh?

Trước hết cần sử dụng hướng dẫn điều trị những bệnh nhiễm trùng phổ biến nhất; Chọn kháng sinh điều trị đúng tác nhân gây bệnh trong mỗi bệnh, đồng thời sử dụng thông tin về sự kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh tại địa phương và căn cứ vào đáp ứng lâm sàng của người bệnh. Tăng cường giám sát sự kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh.

Để khắc phục các vấn đề sử dụng thuốc chưa hợp lý trong bệnh viện, Hội đồng thuốc và điều trị bệnh viện cần tăng cường triển khai hoạt động giám sát kê đơn hợp lý, triển khai hoạt động thông tin thuốc trong bệnh viện, khuyến khích bác sĩ, dược sĩ tiếp cận với thông tin y học (medline, internet, danh mục tham khảo, thuốc thiết yếu, tạp chí Y học) và nắm được phương pháp lựa chọn thông tin chất lượng.

5.4. Chưa quan tâm đến hiệu chỉnh liều thuốc cho bệnh nhân là các đối tượng đặc biệt

Chưa quan tâm hiệu chỉnh liều thuốc cho nhóm bệnh nhân đặc biệt: người bệnh suy giảm chức năng gan và thận, người già, trẻ em, phụ nữ mang thai, cho con bú. Sử dụng thuốc chưa hợp lý về khoảng cách đưa thuốc, thời gian dùng thuốc

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Chọn một câu trả lời đúng nhất trong số các câu A, B, C, D...

Câu 1: Anh (chị) hãy chọn những định nghĩa đúng cho các khái niệm dưới đây bằng cách chọn các số (1, 2, 3...) phù hợp với A, B, C, D ...

- | | |
|-----------------------------|--|
| A. OTC | 1. Phân loại thuốc theo giải phẫu, điều trị và hóa học |
| B. P_x | 2. Là tác động của thuốc lên cơ thể |
| C. DDD | 3. Phân loại bệnh lần thứ 10 |
| D. ATC | 4. Tác dụng của cơ thể lên thuốc |
| E. ICD -10 | 5. Thuốc không cần kê đơn |
| G. Dược động học | 6. Ký hiệu của thuốc kê đơn |
| H. Dược lực học | 7. Liều dùng một ngày |

Câu 2: Dược lý lâm sàng gồm các thành phần sau:

- A. Dược động học
- B. Dược lực học
- C. Tương tác thuốc
- D. A và B
- Đ. B và C
- E. A, B và C

Câu 3: Để thực hành tốt dược lâm sàng trong bệnh viện, dược sĩ cần:

- A. Đưa quan điểm về sử dụng thuốc mọi lúc
- B. Chỉ đưa ra quan điểm khi bác sĩ yêu cầu
- C. Chuẩn bị kiến thức trước mỗi cuộc thảo luận
- D. Không nên phê phán bác sĩ về điều trị trước mặt người bệnh
- Đ. Cả B, C và D
- E. Cả A, C và D
- F. Cả A, B, C và D

Câu 4: Bệnh chiếm nhiều nhất trong 10 bệnh mắc cao nhất năm 2003:

- A. Các bệnh nhiễm khuẩn
- B. Bệnh không nhiễm khuẩn
- C. Đục thể tinh thể

Câu 5: Những biện pháp nào dưới đây có thể góp phần ngăn ngừa kháng kháng sinh?

- A. Sử dụng kháng sinh phổ rộng điều trị nhiễm khuẩn

- B. Chỉ sử dụng kháng sinh để điều trị nhiễm khuẩn
- C. Tăng cường công tác tuyên truyền giáo dục sử dụng kháng sinh hợp lý trong bệnh viện và cộng đồng
- D. Thực hành tốt chống nhiễm khuẩn bệnh viện
- Đ. Chẩn đoán đúng, chọn kháng sinh phổ hẹp đúng tác nhân gây bệnh
- E. Cả A, B, C và D
- G. Cả B, C, D và E
- H. Cả A, B, C, D và E

Câu 6: Phân loại thuốc theo ATC thuận lợi vì:

- A. Mã của 1 thuốc mang tính định tính về điều trị của thuốc
- B. Định hướng sử dụng thuốc trong điều trị đảm bảo hiệu lực của thuốc và tránh nhầm lẫn
- C. Cả A và B

Câu 7: Quá trình chăm sóc bằng thuốc của WHO nhằm mục tiêu cuối cùng:

- A. Đảm bảo hiệu quả của thuốc tốt nhất
- B. Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân tốt nhất
- C. Giải quyết các vấn đề liên quan đến thuốc

Câu 8: Thiết lập mối quan hệ bác sĩ, dược sĩ và điều dưỡng nhằm:

- A. Thực hiện tốt quá trình chăm sóc bằng thuốc cho người bệnh
- B. Thực hiện các kỹ thuật chăm sóc người bệnh
- C. Cả A và B

Điền từ thích hợp vào chỗ trống:

Câu 9: Các yếu tố ảnh hưởng đến sử dụng thuốc:

- | | | |
|--------------------|------|----------------------------------|
| A. Thiếu | biết | E. Mối |
| B. Thói quen | | F. Hạ tầng |
| C. Văn | | G. Áp lực công việc và nhân..... |
| D. Người bệnh..... | | H. Ảnh hưởng của..... dược phẩm |
| Đ. Quản | | I. Thông tin thuốc không..... |

Câu 10: Hậu quả việc sử dụng kháng sinh không hợp lý:

- A. Gia tăng các tác nhân, các chủng kháng kháng sinh.
- B. Xuất hiện nhanh các chủng mới.
- C. Lan truyền các chủng vi khuẩn kháng thuốc từsang người.
- D. Điều trị kéo dài hoặc.....
- Đ. Phải tăng liều hoặc kháng sinh

THỰC HÀNH:

Học viên chia thành 4 nhóm, thảo luận về:

1. Mối quan hệ giữa bác sĩ, dược sĩ và điều dưỡng trong sử dụng thuốc hợp lý tại đơn vị.
2. Phương pháp, cách thức thiết lập mối quan hệ đó để đạt được hiệu quả trong điều trị bằng thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO, (2003), ATC code – DDD
2. Bộ Y tế, (2002), Bảng phân loại quốc tế bệnh tật Việt - Anh lần thứ 10 (ICD – 10), Nhà xuất bản Y học
3. Bộ Y tế, (2002), Dược thư quốc gia Việt Nam, Nhà xuất bản Y học
4. World Health Organisation, (2002), Drug therapeutic committee
5. Bộ Y tế, (2002), Một số vấn đề cấp bách của công tác khám chữa bệnh, Nhà xuất bản Y học
6. Bộ Y tế, (2003), Niên giám thống kê y tế năm 2003, Nhà xuất bản Y học
7. Bộ Y tế, (2001), Những vấn đề cấp bách trong điều trị, Nhà xuất bản Y học
8. Ban chỉ đạo ASTS, Tình hình kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh thường gặp năm 2003, Tạp chí dược lâm sàng tháng 10/2004
9. Vụ Điều trị - Bộ Y tế, (2005), Đánh giá kết quả thực hiện Chỉ thị 05/2004/CT-BYT về việc chấn chỉnh công tác cung ứng và sử dụng thuốc trong bệnh viện

BÀI 2

CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC ỨNG DỤNG TRONG LÂM SÀNG

Thời gian: 6 tiết (4 tiết lý thuyết, 2 tiết thực hành)

MỤC TIÊU

Sau khi tập huấn học viên trình bày được:

1. Các quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ của dược động học
2. Bốn thông số dược động học: diện tích dưới đường cong, thể tích phân bố, nửa đời và độ thanh thải
3. ứng dụng các thông số dược động học trong thực hành lâm sàng (lựa chọn thuốc, liều dùng, hiệu chỉnh liều, khoảng cách giữa các lần đưa thuốc...)

NỘI DUNG

1. DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ TẦM QUAN TRỌNG

1.1. Khái niệm

Lĩnh vực dược lý bao gồm dược lực học và dược động học.

Dược lực học là quá trình tác dụng của thuốc lên cơ thể. Miêu tả hiệu quả tác dụng của thuốc cũng như tác dụng phụ, cách tác động, tại hệ cơ quan nào, mô nào, trên thụ thể nào, với nồng độ nào... Tác dụng của một thuốc có thể bị thay đổi bởi các thuốc khác dùng đồng thời hoặc do tình trạng bệnh lý gây ra. Các hiện tượng hiệp đồng, cộng lực, đối kháng tác dụng và các hiện tượng khác liên quan đến tác dụng của thuốc đều được dược lực học miêu tả.

Dược động học là môn học nghiên cứu tác động của cơ thể lên thuốc thông qua bốn quá trình: hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ thuốc trong cơ thể

1.2. Tầm quan trọng của dược động học của thuốc

Để đạt được và duy trì nồng độ thuốc trong huyết tương nhằm đạt được tác dụng dược lý của thuốc, các kiến thức về dược động học của thuốc sẽ giúp tính toán hợp lý:

- Liều thuốc đưa vào sử dụng
- Tần xuất đưa thuốc
- Thời gian điều trị
- Đường dùng

Kiến thức về dược động học hướng dẫn việc lựa chọn thuốc cho bệnh nhân dựa trên tình trạng bệnh lý của bệnh nhân (ví dụ như tuổi, chức năng thận...) và hướng dẫn sử dụng thuốc một cách tối ưu (ví dụ sử dụng thuốc khi dạ dày rỗng...).

2. NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG HUYẾT TƯƠNG

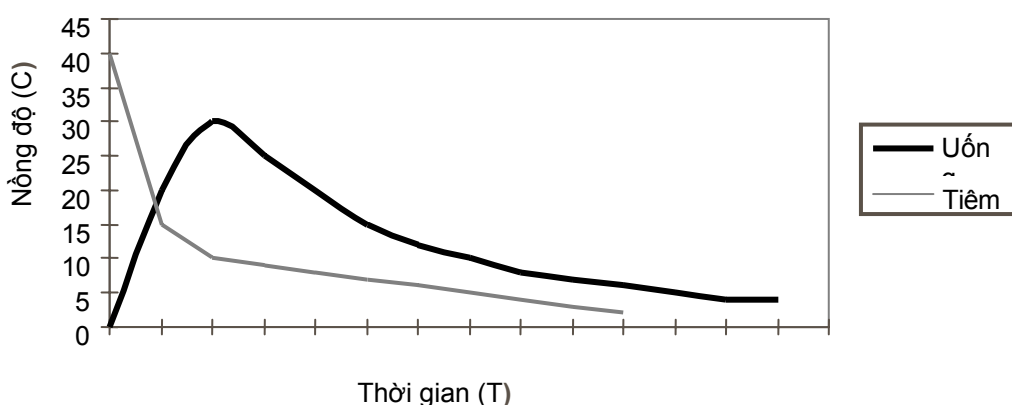
2.1. Ý nghĩa của nồng độ thuốc trong huyết tương

Nồng độ thuốc trong huyết tương phản ánh lượng thuốc tồn tại trong huyết tương tại một thời điểm nhất định. Nồng độ thuốc trong huyết tương có thể đo được bằng các phương pháp thích hợp.

Việc xác định nồng độ thuốc có tác dụng tại mô không phải dễ dàng, (ví dụ nồng độ thuốc tại mô phổi trong điều trị viêm phổi), với các thuốc yêu cầu phải đạt được nồng độ cao tại cơ quan đích khi dùng thuốc đúng liều nồng độ thuốc trong huyết tương sẽ giúp chúng ta trong điều trị. Ví dụ dùng kháng sinh cần đủ liều để đạt nồng độ thuốc trong huyết tương đạt nồng độ ức chế tối thiểu (MIC là nồng độ tối thiểu có hiệu lực điều trị).

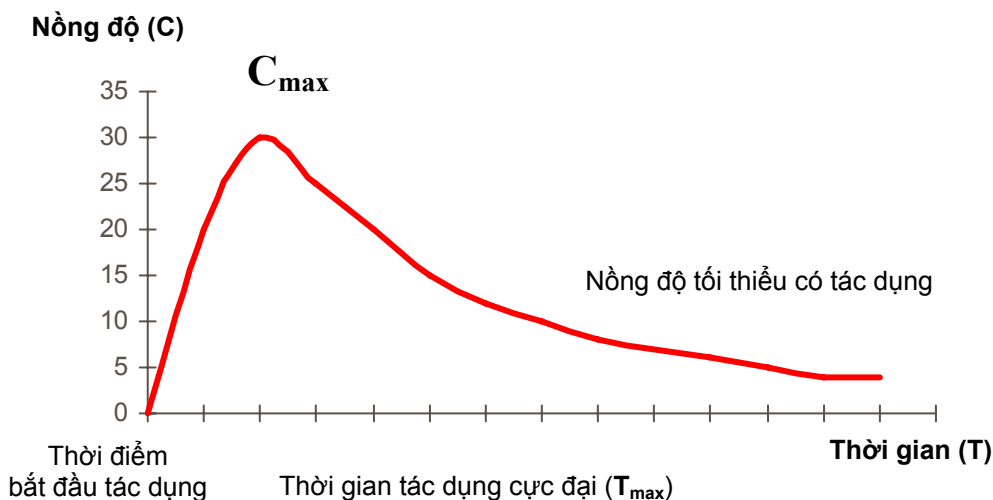
2.2. Nồng độ thuốc trong huyết tương/ diện tích dưới đường cong

Nồng độ thuốc trong huyết tương/diện tích dưới đường cong (Cp/ AUC) mô tả nồng độ thuốc trong huyết tương của bệnh nhân tại nhiều thời điểm sau khi sử dụng thuốc. Nồng độ thuốc trong huyết tương/diện tích dưới đường cong đối với thuốc dùng đường uống liều duy nhất mô tả đường cong đi lên (theo lượng thuốc được hấp thu) và đạt đến nồng độ đỉnh (nồng độ tối đa), sau đó đường cong đi xuống (biểu hiện thuốc đang được thải trừ).



Hình 1. Diện tích dưới đường cong

Nồng độ thuốc tối đa (C_{max}), thời điểm đạt nồng độ thuốc tối đa (T_{max}), và diện tích dưới đường cong (AUC).



AUC, C_{max} và T_{max} là các thông số dùng để đánh giá hiệu quả của thuốc. Hiệu quả của thuốc phụ thuộc vào đặc tính dược động học và dược lý của mỗi nhóm thuốc.

Ví dụ hiệu quả của thuốc nhóm aminoglycosid (amikacin, gentamicin, kanamycin) phụ thuộc vào C_{max} ; trong khi hiệu quả của thuốc nhóm beta-lactam (ampicilin, amoxicilin, cephalexin...) lại phụ thuộc vào thời gian nồng độ thuốc trong huyết tương cao trên MIC. Do vậy, tổng liều trong ngày của thuốc nhóm aminoglycosid nên dùng 1 lần là tốt nhất (trừ phụ nữ có thai và điều trị viêm màng trong tim) nhằm đạt được nồng độ thuốc cao hơn trong máu thay cho việc dùng 2 đến 3 lần/ngày. Tổng liều trong ngày của thuốc nhóm beta-lactam dùng cho người lớn nên chia làm 4 lần để tăng tối đa thời gian vi khuẩn tiếp xúc với kháng sinh.

2.3. Yếu tố quyết định đến diễn biến của đường cong nồng độ thuốc

Các yếu tố ADME (**A**bsorption, **D**istribution, **M**etabolism, **E**limination - hấp thu, phân bố, chuyển hoá, thải trừ) quyết định đến diễn biến của đường cong nồng độ thuốc. Các yếu tố ADME thay đổi có thể ảnh hưởng tới nồng độ thuốc trong huyết tương. Ví dụ đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương sẽ tăng nếu:

- Hấp thu mạnh
- Phân bố thấp
- Chuyển hoá ít
- Thải trừ chậm

Tính trung bình, các yếu tố ADME sẽ khác nhau như trên các bệnh nhân có bệnh lý về thận, khả năng thải trừ aminoglycosid (như amikacin, gentamicin...) sẽ thấp và nồng độ thuốc trong huyết tương tăng cao dẫn đến nguy cơ gây độc. Cần hiệu chỉnh liều thuốc nhóm aminoglycosid cho người bệnh này để ngăn ngừa nguy cơ gây độc cho tai và thận.

2.4. Xác định nồng độ thuốc trong huyết tương trên một bệnh nhân cụ thể

Nồng độ thuốc trong huyết tương có thể được xác định bằng các phương pháp sinh hoá, tuy nhiên điều này còn chưa thể thực hiện được trong rất nhiều các cơ sở Y tế. Hơn nữa, mỗi lần đo nồng độ chỉ cho ta một điểm của cả đường cong như vậy sẽ rất khó suy đoán nếu không có kinh nghiệm và được đào tạo chuyên sâu.

Trong thực tế, nên tìm hiểu các biểu hiện lâm sàng về các tác dụng có lợi hay tác dụng độc của thuốc bằng cách quan sát kỹ khi theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng.

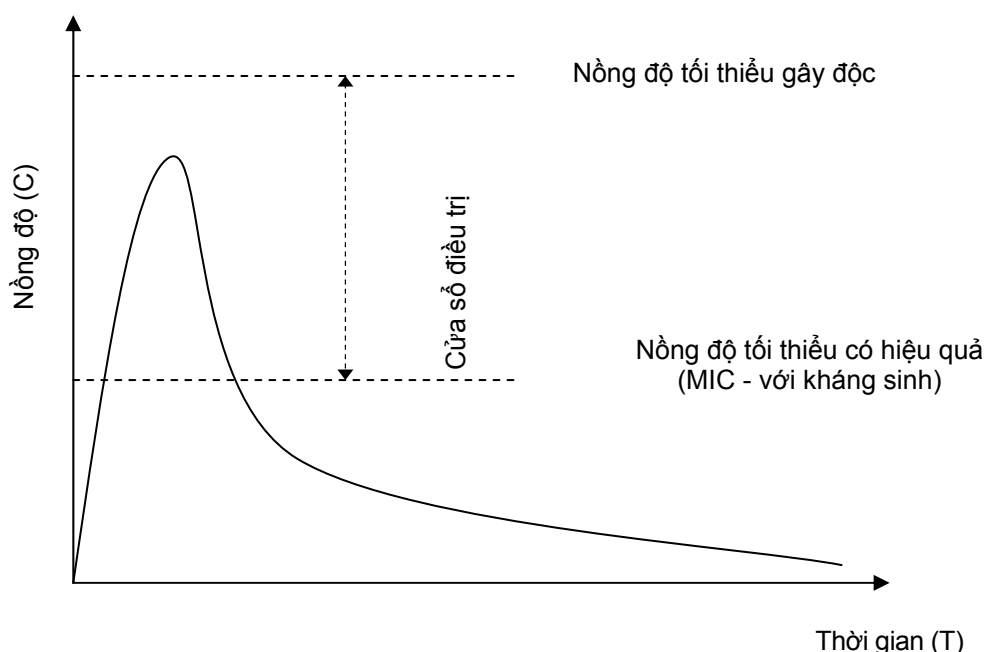
3. CỬA SỔ ĐIỀU TRỊ

3.1. Khái niệm

Cửa sổ điều trị là khoảng cách giữa hai đường thẳng song song được vẽ biểu thị cho ngưỡng điều trị (nồng độ tối thiểu có tác dụng, với kháng sinh nó tương ứng với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) và nồng độ tối thiểu gây độc (nồng độ thuốc tối đa mà cơ thể có thể dung nạp được trước khi xuất hiện tác dụng phụ gây độc của thuốc).

Chú ý: Có một số tài liệu dịch “therapeutic window” hoặc “therapeutic rate” sang tiếng Việt là *cửa sổ điều trị, hoặc phạm vi điều trị, hoặc khoảng cách điều trị, hoặc khoảng giới hạn sử dụng*.

Từ nồng độ thuốc trong huyết tương C_p / thời gian dưới đường cong và cửa sổ điều trị, chúng ta có thể suy ra các thông số khác, ví dụ như thời điểm bắt đầu có tác dụng, thời gian đạt được tác dụng tối đa và thời gian kéo dài tác dụng của thuốc.



Hình 3. Cửa sổ điều trị

3.2. Ý nghĩa của cửa sổ điều trị

Trong điều trị bằng thuốc, chúng ta cần đưa thuốc sao cho nồng độ thuốc trong huyết tương nằm trong khoảng cửa sổ điều trị. Có nghĩa rằng chúng ta dùng thuốc với liều có thể đạt được nồng độ có hiệu quả điều trị nhưng phải tránh gây ra các tác dụng không mong muốn và độc tính.

3.3. Ý nghĩa lâm sàng của vị trí và chiều rộng của cửa sổ điều trị

Vị trí và chiều rộng của cửa sổ điều trị được xác định bằng các yếu tố dược lực học. Trong trường hợp bệnh nhân kháng trị hay có các tương tác đối kháng với các thuốc khác, vị trí của cửa sổ điều trị có thể có chiều hướng nâng lên. Cần phải có nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn để có thể đạt được hiệu quả điều trị.

Trong trường hợp quá nhạy cảm hay tác dụng hiệp đồng với thuốc khác, cửa sổ điều trị sẽ thấp xuống. Chỉ cần nồng độ thuốc thấp hơn vẫn có thể có tác dụng.

Độ rộng của cửa sổ điều trị cũng rất khác nhau. Trong trường hợp thuốc có độ an toàn thấp, độ rộng của cửa sổ sẽ hẹp lại. Ví dụ cửa sổ điều trị của theophyllin ở trẻ em hẹp hơn người lớn.

Các thuốc khác nhau có cửa sổ điều trị khác nhau. Một số thuốc có cửa sổ điều trị hẹp có nghĩa rằng liều có tác dụng và liều gây độc gần nhau.

Ví dụ về các thuốc có cửa sổ điều trị hẹp như thuốc chống ung thư, amonoglycosid, theophyllin. Chúng ta phải rất thận trọng nên dùng liều điều trị hiệu quả và theo dõi độc tính khi sử dụng các loại thuốc kể trên. Các thuốc khác (như penicilin G) có cửa sổ điều trị rộng hơn.

4. CÁC QUÁ TRÌNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các quá trình dược động học quyết định đến sự thoái giáng của thuốc trong cơ thể bao gồm: Hấp thu, phân bố, chuyển hoá, thải trừ

Sự thoái giáng của các thuốc trong cơ thể phụ thuộc vào các yếu tố sau:

- Các yếu tố của thuốc:
 - + Tính ái mỡ/ tính ái nước của thuốc.
 - + Kích thước phân tử.
 - + Liên kết protein.
- Yếu tố bệnh nhân:
 - + Tuổi, giới.
 - + Trọng lượng, diện tích da.
 - + Khối lượng mỡ.
 - + Lượng nước trong cơ thể.
 - + Chức năng thận.
 - + Chức năng gan.
 - + Bệnh tật.
 - + Phụ nữ mang thai.
 - + Gene di truyền.
- Các yếu tố khác:
 - + Thuốc khác
 - + Các thức ăn, thuốc, sữa, nước, nước nho...

4.1. Hấp thu

Thuốc có thể được hấp thu trực tiếp vào máu khi dùng đường tiêm, hấp thu qua đường tiêu hoá khi dùng đường uống hay đường đặt trực tràng cũng như có thể hấp thu qua các đường khác.

Các đường dùng thuốc:

- Đường tiêu hoá: Uống, đặt trực tràng.
- Ngoài đường tiêu hoá: Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm động mạch.
- Dùng ngoài: Bôi ngoài da.
- Đường hít, khí dung.

- Các đường khác: Mắt, tai, mũi, dưới lưỡi, âm đạo, đường niệu, trong da, dưới da, trong tim, trong màng bụng, trong khớp, trong tủy, trong màng cứng...

Các ưu điểm khi dùng thuốc đường uống

Dùng thuốc đường uống là an toàn và có tỷ lệ hiệu quả - chi phí cao nhất. Đường uống hạn chế được nguy cơ nhiễm khuẩn và choáng phản vệ (phản ứng phản vệ) so với dùng đường tiêm. Nên lựa chọn đường uống khi có thể.

Trong trường hợp cấp cứu hay bệnh nhân hôn mê không thể dùng đường uống thì mới dùng đường tiêm và các đường khác.

Không phải tất cả các thuốc đều được hấp thu qua đường tiêu hoá, ví dụ aminoglycosid không hấp thu qua đường tiêu hóa.

Biện pháp cải thiện hấp thu thuốc qua đường uống

Một vài điểm cần nhớ để đảm bảo thuốc được hấp thu tối ưu (đồng nghĩa với nồng độ thuốc trong máu đạt được là tối ưu):

- Dùng một số thuốc khi dạ dày rỗng, trước bữa ăn. Ví dụ: phenoxymethyl penicilin, flucloxacilin, erythromycin, azithromycin, roxithromycin, ciprofloxacin, norfloxacin, tetracyclin, rifampicin
- Uống thuốc với ít nhất một cốc nước. Không được uống tetracyclin (gồm doxycyclin, tetracyclin) với sữa, kháng acid. Nếu phải dùng cả hai loại thì nên dùng thuốc và sữa/ kháng acid cách nhau ít nhất 2 giờ.

4.2. Phân bố

Thuốc muốn gây ra tác dụng dược lý thì phải phân bố được tới cơ quan đích. Phân bố của thuốc bị ảnh hưởng bởi chính đặc tính của thuốc (như kích thước phân tử, tính ái mỡ/ tính ái nước) và phụ thuộc vào tính chất của cơ quan đích (như hàng rào máu não)

Một số cơ quan đích rất khó thâm nhập. Các cơ quan này bao gồm dịch não tủy (CSF), xương, mắt. Một số thuốc có khả năng phân bố vào các cơ quan đích này tốt hơn các thuốc khác. Chúng ta phải chọn lựa các thuốc có khả năng phân bố tốt. Ví dụ các cephalosporin thế hệ 3 (cefotaxim và ceftriaxon...) phân bố tốt vào dịch não tủy.

Các thuốc có khả năng phân bố vào rau thai và sữa mẹ. Phải biết thuốc có được phân bố vào nhau thai hoặc sữa mẹ hay không và với lượng bao nhiêu, vì cần quan tâm đến tác dụng có thể có của thuốc trên bào thai và đứa trẻ.

4.3. Chuyển hoá

Ý nghĩa của quá trình chuyển hoá thuốc

Gan là cơ quan chính cho chuyển hoá thuốc. Rất nhiều thuốc được chuyển hoá tại gan nhờ các enzym chuyển hoá.

Chuyển hoá biến đổi các thuốc thành các chất dễ bài xuất hơn. Chuyển hoá thuốc có thể dẫn tới các chất chuyển hoá mất hoạt tính hay còn hoạt tính. Đôi khi có thể là chất chuyển hoá có độc tính, ví dụ paracetamol.

Các thuốc được chuyển hoá qua gan bao gồm:

- Erythromycin, clarithromycin
- Metronidazol, clindamycin, cloramphenicol
- Cefotaxim, cephalothin

Khi suy giảm chức năng gan, chuyển hoá các thuốc trên bị suy giảm. Điều này có thể dẫn đến sự gia tăng nồng độ thuốc trong máu. Trong trường hợp suy giảm chức năng gan nên tránh dùng các thuốc chuyển hoá qua gan hay phải hiệu chỉnh liều thuốc.

Các thuốc khác không chuyển hoá qua gan, ví dụ aminoglycosid (amikacin, gentamicin, kanamycin).

Các enzym chuyển hoá

Enzym chuyển hoá là các chất làm biến đổi hay chuyển hoá thuốc. Các chất này được tìm thấy tại gan, ruột và các mô khác. Các enzym đặc hiệu chuyển hoá các thuốc đặc hiệu. Enzym chuyển hoá có thể ức chế hay cảm ứng hay không ảnh hưởng bởi các thuốc nhất định.

Chú ý khi ức chế hay cảm ứng các enzym chuyển hoá

Erythromycin ức chế enzym chuyển hoá theophyllin dẫn đến nồng độ theophyllin cao hơn trong máu. Điều này có nghĩa gây tăng độc tính của theophyllin.

Rifampicin cảm ứng enzym chuyển hoá thuốc tránh thai đường uống và dẫn tới giảm nồng độ thuốc tránh thai, đôi khi làm mất tác dụng tránh thai.

4.4. Thải trừ

Thận là cơ quan thải trừ chính của cơ thể. Một vài thuốc được thải trừ qua đường ruột, da hoặc phổi.

Những thuốc thải trừ qua thận:

- Aminoglycosid: gentamicin, tobramycin...
- Các penicilin: penicilin G, penicilin V, ampicilin, amoxicilin...
- Cephalosporin: cephalacin, cephalothin, cefotaxim...
- Fluoroquinolon: ciprofloxacin, norfloxacin...

Phải tránh dùng hay phải hiệu chỉnh liều các thuốc này khi dùng cho bệnh nhân suy chức năng thận. Cần chú ý rằng cefotaxim và cephalothin tránh dùng hoặc rất cần thận khi dùng cho người bị suy gan và thận.

Nếu không thật cần thiết nên tránh dùng phối hợp 02 thuốc có nguy cơ độc tính tiềm tàng cho bệnh nhân suy chức năng thận (ví dụ gentamicin + cefotaxim). Chỉ sử dụng phối hợp này trong một số trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Các yếu tố ảnh hưởng đến thải trừ thuốc qua thận:

- Chức năng thận: Giảm chức năng thận dẫn đến giảm thanh thải thuốc được đào thải qua thận.
- pH nước tiểu: Kiềm hoá nước tiểu dẫn đến tăng thải trừ các thuốc có bản chất acid yếu như barbiturat; acid hoá nước tiểu dẫn đến tăng thải trừ các thuốc có bản chất kiềm yếu.
- Probenecid giảm thải trừ các penicilin.

5. CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC ỨNG DỤNG TRONG LÂM SÀNG

- Diện tích dưới đường cong (AUC)
- Thể tích phân bố (Vd)
- Nửa đời ($T_{1/2}$)
- Độ thanh thải (Cl)

Ý nghĩa của các thông số dược động học

Các thông số dược động học giúp chúng ta có các chỉ dẫn về:

- Lựa chọn thuốc hợp lý.
- Chỉ định thuốc thích hợp (liều dùng, đường dùng, tần xuất dùng thuốc, thời gian điều trị)
- Sử dụng thuốc tối ưu (ví dụ trong trường hợp dùng thuốc với thức ăn và các thuốc khác)

Lựa chọn thuốc phải dựa trên đặc tính của thuốc (ví dụ thuốc có hấp thu tốt qua đường tiêu hoá không...) và phải dựa trên bệnh nhân cụ thể (ví dụ chức năng thận...)

5.1. Diện tích dưới đường cong

Diện tích dưới đường cong (AUC) là diện tích dưới đường cong của đồ thị biểu diễn sự biến thiên của nồng độ thuốc trong máu theo thời gian, biểu thị tượng trưng cho lượng thuốc vào được đại tuần hoàn ở dạng còn hoạt tính sau một thời gian t. Từ giá trị của AUC, có thể tính được trị số sinh khả dụng của thuốc.

Sinh khả dụng hay khả dụng sinh học (F) (Bioavailability) biểu thị mức độ và tốc độ (tính theo %) của hoạt chất vào được đại tuần hoàn so với liều đã dùng.

Sinh khả dụng tuyệt đối là tỷ lệ so sánh giữa 2 giá trị sinh khả dụng của cùng một thuốc đưa qua đường uống so với đưa qua đường tĩnh mạch.

$$F \text{ tuyệt đối} = \frac{AUC}{AUC \text{ tĩnh mạch}}$$

Sinh khả dụng tương đối là tỷ lệ so sánh giữa 2 giá trị sinh khả dụng của cùng một thuốc nhưng khác nhau về dạng bào chế và cùng được đưa qua đường uống :

$$F \text{ tương đối} = \frac{F \text{ của dạng bào chế A}}{F \text{ của dạng bào chế B}}$$

Ampicilin dùng đường tiêm tĩnh mạch có sinh khả dụng là 100% nhưng ampicilin dạng uống thì lại có sinh khả dụng rất thấp, chỉ khoảng 45%. Do đó ampicilin dạng uống không được đưa vào danh mục thuốc thiết yếu của Tổ chức Y tế thế giới và của rất nhiều quốc gia. Amoxicilin đường uống có sinh khả dụng cao hơn vào khoảng 90%, do đó thích hợp chỉ định đường uống hơn ampicilin.

Các yếu tố quyết định sinh khả dụng của thuốc:

- Bản chất bên trong của thuốc. Ví dụ ampicilin hấp thu tại đường tiêu hoá kém hơn amoxicilin nên có sinh khả dụng thấp hơn.
- Đường dùng: ampicilin uống có sinh khả dụng thấp 45%, ampicilin dạng tiêm có sinh khả dụng cao hơn và nếu tiêm tĩnh mạch thì sinh khả dụng là 100%.

- Dạng bào chế kém: Một vài loại thuốc có phẩm chất kém không hoà tan hay độ phân rã không tốt nên có sinh khả dụng thấp. Rifampicin nên được kiểm tra kỹ chất lượng và công thức bào chế để đảm bảo sinh khả dụng của thuốc.
- Uống thuốc trong bữa ăn: Sinh khả dụng của erythromycin dạng base giảm do dịch vị dạ dày phá hủy, do đó không dùng khi no, trong khi đó sinh khả dụng của ketoconazol lại tăng khi dùng với bữa ăn nhiều mỡ. Do đó erythromycin nên được uống lúc dạ dày rỗng, khoảng 1h trước bữa ăn.
- Tương tác với các thuốc khác: Dùng tetracyclin với thuốc kháng acid hay sữa làm giảm sinh khả dụng của tetracyclin.
- Tăng cường hấp thu: Uống thuốc với một cốc nước (100 – 150ml) để cải thiện sinh khả dụng của amoxicilin và các thuốc khác.
- Chuyển hoá thuốc tại gan và ruột cũng làm giảm sinh khả dụng của thuốc.
- Bệnh nhân không tuân thủ điều trị.

5.2. Thể tích phân bố

Thể tích phân bố V_d biểu thị mối liên quan giữa lượng thuốc trong cơ thể và nồng độ của thuốc trong huyết tương ở trạng thái cân bằng.

$$V_d = \frac{\text{Lượng thuốc trong cơ thể}}{\text{Nồng độ thuốc trong huyết tương}}$$

Thuốc chứa trong huyết thanh (gắn với protein huyết tương) có thể tích phân bố V_d nhỏ hơn. Khả năng khuếch tán của một thuốc nào đó vào các tổ chức của cơ thể phụ thuộc vào 2 yếu tố:

- Hệ số phân bố lipid/ nước của thuốc
- Bản chất của tổ chức mà thuốc thâm nhập

Mối liên hệ giữa thể tích phân bố với nồng độ thuốc huyết tương được trình bày trong phương trình dưới đây

$$V_d = D \times \frac{F}{C_p}$$

Trong đó:

V_d : Thể tích phân bố (lít hoặc lít/kg)

D : Liều thuốc cần đưa (g hoặc mg)

C_p : Nồng độ thuốc trong huyết tương (g/l hoặc mg/l)

F : Sinh khả dụng (%)

Do vậy, nồng độ thuốc (C_p) càng cao thì thể tích phân bố (V_d) càng nhỏ. Những thuốc có khuynh hướng bị giữ trong máu nhiều hơn thì V_d càng nhỏ (ví dụ gắn kết protein huyết tương).

Một số yếu tố ảnh hưởng đến V_d gồm:

- Cấu tạo cơ thể bệnh nhân, lượng nước trong cơ thể. V_d của gentamicin và amikacin giảm đi ở người béo phì.

- Chức năng gan. Vd của ceftriaxon, cefotaxim và clarithromycin giảm ở người xơ gan.
- Tuổi: Vd của doxycyclin giảm ở người già. Vd của ceftriaxone, amikacin và gentamicin giảm ở trẻ đẻ thiếu tháng.
- Tình trạng bệnh lý. Vd của ceftazidim giảm đi ở người bị bỏng giai đoạn bị mất nước và tăng lên ở giai đoạn phỏng rộp nước.

Ứng dụng thể tích phân bố của thuốc trong thực hành lâm sàng:

Cần phải hiệu chỉnh liều khi có những thay đổi có ý nghĩa của Vd nhằm đạt được nồng độ thuốc mong muốn trong huyết tương.

Ví dụ 1: Vd của ceftazidim tăng ở bệnh nhân bỏng giai đoạn có phỏng nước.

Từ công thức: $Vd = D \times \frac{F}{C_p}$ ta thấy khi Vd tăng thì C_p sẽ giảm. Vì vậy, để duy trì nồng độ thuốc (C_p) đảm bảo hiệu quả điều trị thì phải tăng liều thuốc (D).

Ví dụ 2. Vd của gentamicin giảm ở trẻ béo phì. Dựa vào công thức $C_p = D \times \frac{F}{C_p}$ ta thấy để không tăng nồng độ thuốc huyết tương do Vd giảm cần phải giảm liều dựa trên thể trọng.

Ví dụ 3. Trẻ em có tỷ lệ % nước cao hơn so với người lớn, liều thuốc tính theo mg/kg thể trọng cao hơn người lớn. Điều này giải thích tại sao phải tính liều cho trẻ em theo mg/kg thể trọng (hay theo diện tích bề mặt). Tuy nhiên, tổng liều không được vượt quá liều khuyến cáo dùng cho người lớn.

Ví dụ 4. Trẻ mất nước có nguy cơ ngộ độc cao hơn do đó cần giảm liều dùng của một số thuốc.

5.3. Nửa đời trong huyết tương (nửa đời)

Nửa đời trong huyết tương ($T_{1/2}$) là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm xuống còn một nửa (50%). Khi thuốc thải trừ với một tốc độ tỷ lệ với nồng độ thuốc.

Thời gian (h)	% thuốc đào thải	
1 lần $T_{1/2}$	50	[0 + 50]
2 lần $T_{1/2}$	75	[50 + 25]
3 lần $T_{1/2}$	87,5	[75 + 12,5]
4 lần $T_{1/2}$	93,75	[87,5 + 6,25]
5 lần $T_{1/2}$	96,87	[93,75 + 3,12]
6 lần $T_{1/2}$	98,43	[96,87 + 1,56]
7 lần $T_{1/2}$	99,21	[98,43 + 0,78]

Như đã trình bày ở trên, sau 5 lần $T_{1/2}$ gần như toàn bộ lượng thuốc đã được đào thải ra khỏi huyết tương (96,87%).

Ứng dụng nửa đời trên lâm sàng:

Khi biết $T_{1/2}$ của thuốc cho phép ta tính toán được khoảng cách đưa thuốc

Ví dụ 5:

Kháng sinh	$T_{1/2}$	Khoảng cách đưa thuốc
Cefotaxim	1,1 giờ	Cứ mỗi 4 - 8 giờ
Ceftazidim	1,8 giờ	Cứ mỗi 8 giờ
Ceftriaxon	7,3 giờ	Cứ mỗi 12 - 24 giờ

Mối quan hệ giữa nửa đời, độ thanh thải và thể tích phân bố được thể hiện trong phương trình sau:

$$T_{1/2} = 0,693 \times \frac{V_{ss}}{Cl}$$

Trong đó:

$T_{1/2}$: nửa đời trong huyết tương

V_{ss} : thể tích phân bố ở tình trạng ổn định

Cl : độ thanh thải

Qua phương trình ta thấy nếu Cl tăng thì $T_{1/2}$ sẽ giảm, nếu thể tích ở tình trạng ổn định (V_{ss}) tăng thì $T_{1/2}$ sẽ kéo dài.

Các yếu tố quyết định đến nửa đời trong huyết tương ($T_{1/2}$) của một thuốc có thể bao gồm các yếu tố thuộc về thuốc và yếu tố thuộc người bệnh:

- Bản chất hoá học của thuốc. Benzathin penicilin hoà tan 0,02% trong nước có $T_{1/2}$ dài hơn procain penicilin, thuốc hoà tan 4% trong nước.
- Chức năng thận. Ví dụ: $T_{1/2}$ của amikacin, amoxicilin, ceftriaxon, cefotaxim,... tăng lên khi chức năng thận suy giảm.
- Chức năng gan. Ví dụ: $T_{1/2}$ của erythromycin, rifampicin, metronidazol, cefotaxim ... tăng lên khi bệnh nhân bị xơ gan.
- Tuổi. Ví dụ: $T_{1/2}$ của paracetamol, amoxicilin, amikacin, ceftazidim, ceftriaxon, tăng lên ở trẻ sơ sinh. ở người cao tuổi, $T_{1/2}$ của ceftazidim, clarithromycin cũng tăng.

5.4. Độ thanh thải, hệ số thanh thải (Clearance viết tắt là Cl)

Độ thanh thải biểu thị khả năng của một cơ quan (thường là gan, thận) lọc sạch một thuốc ra khỏi huyết tương khi máu tuần hoàn qua cơ quan đó. Cl được tính bằng ml/phút, biểu thị số ml huyết tương được gan hoặc thận lọc sạch thuốc trong thời gian 1 phút. Độ thanh thải tác động đến các thuốc đào thải qua thận.

Thực chất độ thanh thải phản ánh khả năng thải thuốc từ dịch nội bào đối với thuốc ở dạng không kết hợp. Nếu thuốc càng ít gắn kết, độ thanh thải của thuốc càng lớn.

5.4.1. Quan hệ giữa độ thanh thải và nửa đời, thể tích phân bố:

$$Cl = 0,693 \times \frac{V_{ss}}{T_{1/2}}$$

Trong đó:

- Cl là độ thanh thải
- V_{ss} là thể tích phân bố ở tình trạng ổn định
- $T_{1/2}$ là nửa đời trong huyết tương

Từ công thức trên cho thấy:

- Nếu độ thanh thải tăng thì nửa đời giảm.
- Nếu thể tích ở trạng thái ổn định (V_{ss}) tăng thì độ thanh thải cũng tăng.

Độ thanh thải tác động đến các thuốc đào thải qua thận. Nửa đời của gentamicin và tetracyclin sẽ tăng tương ứng với sự giảm của độ thanh thải (ví dụ như độ thanh thải creatinin). Rifampicin và doxycyclin không bị ảnh hưởng vì thải trừ qua gan không thải trừ qua thận.

5.4.2. Ý nghĩa của độ thanh thải trên lâm sàng

Độ thanh thải cho phép tính toán hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy chức năng thận. Thận là cơ quan quan trọng trong quá trình bài xuất thuốc ra khỏi cơ thể. Khi chức năng thận bị suy giảm, những thuốc bài xuất qua thận ở dạng còn hoạt tính bị ứ lại sẽ gây độc cho cơ thể. Trong những trường hợp này, liều thông thường không thích hợp nữa mà phải hiệu chỉnh lại để tránh sự tích lũy thuốc gây quá liều dẫn đến ngộ độc. Một vài kháng sinh cũng có thể trực tiếp gây độc cho thận và vì vậy liều dùng và phối hợp thuốc trong trường hợp này cần vận dụng rất cẩn thận (aminoglycosid, amphotericin, vancomycin).

Chỉ cần hiệu chỉnh với những kháng sinh thải trừ qua thận ở dạng còn hoạt tính. Trong các kháng sinh thông dụng, có 2 nhóm kháng sinh thải trừ qua thận ở dạng còn hoạt tính, đó là *nhóm beta-lactam* và *nhóm aminoglycosid*.

Chỉ số để đánh giá chức năng thận là độ thanh thải creatinin (còn gọi là clearance creatinin, viết tắt Clcr). ở người bình thường, Clcr ~ 100 ml/ phút (80 – 120 ml/phút). Khi chức năng thận bị suy giảm, hệ số này giảm.

Hiệu chỉnh liều khi dùng thuốc nhóm aminoglycosid cho người suy giảm chức năng thận.

Độ thanh thải creatinin được sử dụng để tính liều hiệu chỉnh. Độ thanh thải creatinin có thể được tính nhờ công thức sau:

$$Cl = \frac{(140 - \text{Tuổi}) \times \text{Thể trọng}}{72 \times Cr/s}$$

Trong đó:

- Cl: Độ thanh thải creatinin (ml/phút.)
- Tuổi: Tính theo năm.
- Thể trọng: Tính theo kg
- Cr/s: Mức creatinin trong máu (mg/dL).
- Nếu dùng đơn vị là $\mu\text{mol/L}$ thì thay số 72 ở mẫu số = 0,8

Chú ý:

- CI thu được theo công thức trên là trị số dành cho nam giới. Khi bệnh nhân là nữ, kết quả sẽ là (CI x 0,85).
- Mức liều quy định thông thường cho một số kháng sinh thông dụng trong nhóm này như sau: gentamicin, netilmicin và tobramycin có liều bằng nhau 3 - 5 mg/kg thể trọng/24h. Amikacin 15 mg/kg thể trọng/24h (Dược thư quốc gia trang 132).
- Những người béo phì nghĩa là số cân nặng của cơ thể vượt quá quy định cho phép tính theo chiều cao cơ thể thì khi tính liều được tính theo cân nặng lý tưởng.

$$\text{Cân nặng lý tưởng (kg)} = \frac{\text{Chiều cao (cm)} - 100}{10} \times 9$$

- Người mất nước nặng phải được hiệu chỉnh liều.
- Người cao tuổi hơn 65 tuổi dù có suy thận hay không vẫn phải giảm 1/2 liều

Hiệu chỉnh liều thuốc nhóm beta - lactam cho người bệnh suy giảm chức năng thận:

Tra dược thư để tìm thông tin về việc chỉnh liều của thuốc nhóm beta-lactam.

Ví dụ: Hiệu chỉnh liều ceftazidim trên bệnh nhân suy thận được tính ở bảng dưới đây:

STT	Độ thanh thải creatinin (Cl: ml/phút)	Liều	Khoảng cách đưa thuốc
1	120 ml/phút	1 g	3 x / 24 giờ
2	30 - 50	1 g	1 x / 24 giờ
3	5 - 15	1 g	1x / 36 giờ
4	< 5	0,5 g	1 x / 48 giờ

5.4.3. Các yếu tố ảnh hưởng tới độ thanh thải bao gồm

- Chức năng thận. Suy giảm chức năng thận dẫn tới giảm độ thanh thải của thuốc bài xuất qua thận.
- Tuổi: người cao tuổi, trẻ em khác người lớn
- Tình trạng cơ thể như phụ nữ mang thai, suy tim xung huyết, béo phì.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu hỏi đúng sai

- Câu 1.** Nitrofurantoin có nồng độ cao trong nước tiểu
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 2.** Dược lực học mô tả tác động của thuốc lên cơ thể
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 3.** Dược động học mô tả đích tác dụng của thuốc và nồng độ mà thuốc phát huy tác dụng
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 4.** Dược động học mô tả những hiện tượng như hiệp đồng, cộng dồn hoặc đối kháng đối với tác động của thuốc
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 5.** Dược động học nghiên cứu tác động của cơ thể lên thuốc
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 6.** Những kiến thức về Dược động học của thuốc giúp xác định được: liều phù hợp, khoảng cách đưa thuốc, thời gian dùng thuốc và đường dùng hợp lý
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 7.** Những kiến thức về Dược động học giúp chọn thuốc hợp lý cho bệnh nhân suy thận
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 8.** Những kiến thức về Dược động học hướng dẫn cách dùng thuốc tối ưu
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 9.** Hiệu quả của kháng sinh thuộc nhóm aminoglycosid (gentamicin, amikacin...) phụ thuộc vào nồng độ đỉnh C_{max} (trừ phụ nữ có thai và điều trị viêm nội tâm mạc)
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 10.** Hiệu quả các kháng sinh nhóm beta-lactam (ampicilin, amoxicilin, cefotaxim, cefalexin...) phụ thuộc vào thời gian nồng độ thuốc trên MIC
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 11.** Một thuốc có cửa sổ điều trị hẹp có ít nguy cơ gây độc hơn so với một thuốc có cửa sổ điều trị rộng

A. Đúng

B. Sai

Câu 12. Các chế phẩm đường uống được ưu tiên hàng đầu do có chi phí thấp

A. Đúng

B. Sai

Câu 13. Việc dùng kết hợp giữa rifampicin và thuốc tránh thai đường uống có thể làm mất hoặc giảm hiệu quả tránh thai

A. Đúng

B. Sai

Câu 14. Việc chuyển hoá một số thuốc có thể là nguyên nhân gây độc (ví dụ như chuyển hoá của paracetamol)

A. Đúng

B. Sai

Câu 15. Sự kiềm hoá nước tiểu làm tăng bài xuất của những thuốc gốc axit yếu như barbiturat

A. Đúng

B. Sai

Câu 16. Diện tích dưới đường cong xác định lượng thuốc có trong hệ tuần hoàn

A. Đúng

B. Sai

Câu 17. Những thuốc có khả năng gắn với protein huyết tương lớn thì thường có thể tích phân bố nhỏ

A. Đúng

B. Sai

Câu 18. Khi độ thanh thải của một thuốc tăng thì nửa đời sẽ kéo dài

A. Đúng

B. Sai

Câu 19. Tỷ lệ nước ở cơ thể trẻ em cao hơn do vậy liều thuốc dùng cho trẻ em dựa trên cân nặng sẽ cao hơn so với người lớn

A. Đúng

B. Sai

Câu 20. Cephalotin và cefotaxim chuyển hoá một phần qua gan

A. Đúng

B. Sai

Chọn một câu trả lời đúng nhất trong số các câu A, B, C, D...

Câu 21. Tiêm ampicilin tốt nhất với người lớn là:

A. 2 lần một ngày

B. 4 lần một ngày

Câu 22. Amikacin dùng hợp lý nhất là (trừ trường hợp phụ nữ mang thai và viêm màng trong tim):

- A. Tổng liều một lần/ngày
 - B. Tổng liều hai lần/ngày
- Câu 23.** Nên cho bệnh nhân uống erythromycin bazơ:
- A. Lúc đói (1 giờ trước khi ăn)
 - B. Trong khi ăn
 - C. Sau khi ăn
- Câu 24.** Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận nặng, không cần hiệu chỉnh liều của thuốc:
- A. Ceftazidim
 - B. Doxycyclin
 - C. Gentamicin
 - D. Tetracyclin
- Câu 25.** So với amoxicilin viên, ampicilin viên có:
- A. Sinh khả dụng cao
 - B. Sinh khả dụng thấp
- Câu 26.** Nên cho bệnh nhân uống amoxicilin với:
- A. Nước lọc
 - B. Nước chè
 - C. Nước hoa quả
- Câu 27.** Với những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan nặng, không cần tránh sử dụng thuốc:
- A. Metronidazol
 - B. Erythromycin
 - C. Gentamicin
- Câu 28.** Thuốc thấm vào dịch não tủy tốt nhất trong 3 thuốc sau là:
- A. Cefaclor
 - B. Cefuroxim
 - C. Ceftriazone
- Câu 29.** Các thông số để xác định mức độ và tỉ lệ sinh khả dụng của một thuốc là:
- A. Nồng độ đỉnh
 - B. Thời gian đạt đỉnh
 - C. Diện tích dưới đường cong
 - D. Tất cả các thông số trên
- Câu 30.** Nồng độ thuốc trong huyết tương sẽ tăng phụ thuộc vào sự:
- A. Hấp thu thuốc
 - B. Phân bố thuốc
 - C. Chuyển hoá thuốc
 - D. Thải trừ thuốc
- Câu 31.** Các yếu tố ảnh hưởng tới dược động học của một thuốc:
- A. Tính ái mỡ của thuốc

- B. Kích cỡ phân tử thuốc
- C. Khả năng gắn protein của thuốc
- D. Tất cả các yếu tố trên

Câu 32. Các tình trạng người bệnh ảnh hưởng tới dược động học của một thuốc

- A. Lượng mỡ cơ thể
- B. Chức năng thận
- C. Thai sản
- D. Cả A, B và C

Câu 33. Thuốc có hiệu quả không thay đổi khi dùng trước bữa ăn 1 giờ:

- A. Penicilin V
- B. Erythromycin
- C. Ketonazole
- D. Rifampicin

Câu 34. Thuốc khó thấm vào tổ chức:

- A. Não
- B. Xương
- C. Mắt
- D. Cả A, B và C

Câu 35. Thuốc không chuyển hoá qua gan là:

- A. Erythromycin
- B. Gentamicin
- C. Clindamycin
- D. Cloramphenicol

Câu 36. Các thuốc bài xuất qua thận gồm:

- A. Cefotaxim
- B. Amoxicilin
- C. Norfloxacin
- D. Tất cả các thuốc kể trên

Câu 37. Các yếu tố ảnh hưởng tới sinh khả dụng của một thuốc

- A. Dạng bào chế
- B. Thực phẩm
- C. Nước
- D. Tất cả các yếu tố trên

Điền từ thích hợp vào chỗ trống

Câu 38. Bền quá trình của Dược động học gồm:

- A. Hấp-----
- B. -----bổ
- C. Chuyển-----
- D. -----trừ

Câu 39. Các thông số dược động học lâm sàng gồm:

- A. -----dưới đường cong
- B. ----- phân bố
- C. -----đời
- D. Độ -----thải

Câu 40. Các yếu tố ảnh hưởng tới nửa đời của một thuốc gồm:

- A. Chức năng-----
- B. -----
- C. -----gan

THỰC HÀNH

Học viên chia làm 4 nhóm:

1. Tính liều hiệu chỉnh khi dùng gentamicin cho bệnh nhân nam 50 tuổi, nặng 70kg, xét nghiệm creatinin trong máu là 0,4 mg/dL (sử dụng công thức tính độ thanh thải creatinin và Dược thư quốc gia).
2. Tính liều hiệu chỉnh của một số thuốc nhóm beta-lactam (cefotaxim, ceftriaxon, ampicilin/ sulbactam) cho bệnh nhân suy thận.
3. Chọn thời gian dùng thuốc hợp lý nhất cho các thuốc sau: amoxicilin, digoxin, cimetidin, aspirin pH8
4. Sử dụng các thông số dược động học để lựa chọn thuốc, liều dùng tốt nhất điều trị viêm phổi cho trẻ 18 tháng, cân nặng 17kg.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế, (2002), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng - Đại học Dược khoa Hà Nội, (2001), *Dược lý lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học
3. Martindale Editorial Staff, (2002), *Martindale 33ed*, Pharmaceutial Press
4. McGrawHill, (2001), *Basic and clinical pharmacology*

BÀI 3

SỬ DỤNG KHÁNG SINH HỢP LÝ (VI KHUẨN, SỰ KHÁNG SINH VÀ NHIỄM TRÙNG BỆNH VIỆN)

Thời gian: 7 tiết học (5 tiết lý thuyết, 2 tiết thực hành)

MỤC TIÊU

Sau khi học tập huấn học viên trình bày được:

1. Vi hệ bình thường ở cơ thể người và liệt kê những vi khuẩn gây bệnh thường gặp.
2. Nhiễm trùng bệnh viện và các biện pháp phòng chống nhiễm trùng bệnh viện.
3. Định nghĩa về kháng sinh; xếp loại thuốc kháng khuẩn và cơ chế tác dụng nhằm lựa chọn kháng sinh hợp lý.
4. Nguồn gốc sự đề kháng kháng sinh; khả năng lan truyền và các biện pháp ngăn ngừa sự gia tăng vi khuẩn đề kháng.

NỘI DUNG

1. MỘT SỐ NÉT VỀ VI KHUẨN HỌC

1.1. Vi hệ bình thường ở cơ thể người

Phổ vi khuẩn thường gặp trên cơ thể người

Tên vi khuẩn	Da	Mũi	Miệng	Hầu họng	Ống tiêu hoá dưới	Sinh dục ngoài	Tiết niệu trước	Âm đạo
Actinomyces			+	+				+
Bacteroides (kỵ khí)			+	+	+++	+	+	+++
Bifidobacterium					+++	(+)		+
Clostridium (kỵ khí)			(+)	+	(+)	(+)	(+)	(+)
Corynebacterium	+	++	+	+	(+)	++	+++	+++
Enterobacteriaceae	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+	++	+
Fusobacterium (kỵ khí)			++	+	++	+	+	+
Haemophilus		+	+	+++			(+)	++
Lactobacillus		(+)	+	+	+	(+)	(+)	+++
Mycoplasma			(+)	+	(+)	(+)	+++	++
Mycobacterium	+	(+)		(+)	(+)	+	(+)	(+)
Neisseria	(+)	(+)	+	+	(+)	+	+	(+)
Peptococcus (kỵ khí)	(+)	(+)	+	+	(+)	+	+	+++
Staphylococcus aureus (tụ cầu vàng)	+	+++	+++	+++	(+)	+	++	(+)
S. epidermidis (tụ cầu da)	+++	+++	++	++	(+)	+++	+++	+++

Tên vi khuẩn	Da	Mũi	Miệng	Hầu họng	Ống tiêu hoá dưới	Sinh dục ngoài	Tiết niệu trước	Âm đạo
Liên cầu nhóm A	(+)	+	+	(+)			(+)	(+)
E. faecalis (cầu khuẩn đường ruột, liên cầu nhóm D)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+	++	+
Liên cầu nhóm viridans	+	+	+	+	(+)	++	+	+
S.pneumoniae (phế cầu)		(+)	+	+				
Candida (nấm)	(+)	(+)	+	(+)	(+)	(+)	(+)	+

- **Số lượng vi khuẩn.** Ví dụ:
 - + Trên da 106/cm²
 - + Trong miệng 109/ml nước bọt
 - + Trong tá tràng và hành tá tràng 104/ml (nhiều liên cầu và lactobacili)
 - + Trong đại tràng 10¹¹/g phân khô
 - + Trong âm đạo 107/ml dịch
- **Tuỳ từng địa điểm mà tỉ lệ vi khuẩn kỵ khí và ưa khí có khác nhau, ví dụ:**
 - + 10:1 ở da, đường tiết niệu, phần sinh dục ngoài, âm đạo
 - + 30:1 ở niêm mạc miệng
 - + 100 - 1000:1 trong đại tràng

Cơ sở của sự cùng chung sống này là: Các vi khuẩn sử dụng oxy tạo ra môi trường vi khí hậu kỵ khí cần thiết cho các vi khuẩn kỵ khí.

Ở mỗi địa điểm đều có các vi khuẩn **gây bệnh cơ hội**, nghĩa là một khi chúng rời khỏi nơi thường trú và xâm nhập vào nơi khác (bộ phận cơ thể) hoặc mô tế bào khác chúng có thể trở thành tác nhân gây bệnh nguy hiểm (nhất là ở những người giảm sức đề kháng). Ví dụ đại tràng là nơi "dự trữ" nhiều tác nhân gây bệnh (hàng trăm loài vi khuẩn khác nhau); đặc biệt nguy hiểm là:

- Các vi khuẩn đường ruột mang các plasmid đề kháng (gọi là R - plasmid) và
- Các vi khuẩn kỵ khí gây nhiễm trùng máu và viêm có mủ như *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Clostridium perfringens* ...

Mỗi một lần điều trị bằng kháng sinh là một lần tác động vào sự cân bằng của vi hệ bình thường; vi khuẩn nhạy cảm với kháng sinh sẽ bị tiêu diệt; dưới áp lực chọn lọc vi khuẩn kháng kháng sinh được giữ lại và làm mất sự cân bằng cho cơ thể người. Mất cân bằng trong vi hệ bình thường cũng có thể phát triển thành bệnh, ví dụ viêm đại tràng giả mạc do *Clostridium difficile* hoặc rối loạn tiêu hoá sau khi dùng kháng sinh phổ rộng đường uống dài ngày.

1.2. Khái quát về chuyển hoá tạo năng lượng

- **Hiếu (ưa) khí:** Vi khuẩn sử dụng oxy tự do của khí trời, ví dụ trực khuẩn mủ xanh, vi khuẩn tả ...
- **Ưa kỵ khí tuỳ tiện:** Không nhất thiết cần oxy tự do, không có O₂ cũng vẫn phát triển tốt, ví dụ các trực khuẩn đường ruột (Enterobacteria), tụ cầu ...

- Vi hiếu khí: Phát triển tốt nhất ở điều kiện thiếu O₂, ví dụ *Haemophilus*, phế cầu, lậu cầu ...
- Kỵ khí: Không sử dụng oxy, thậm chí O₂ là độc đối với chúng (các sản phẩm chuyển hoá bằng quá trình này thường có mùi thối), ví dụ *Bacteroides*, *clostridia*, *peptostreptococci* ...

1.3. Một số vi khuẩn gây bệnh hay gặp

Tụ cầu (*staphylococci*): Thuộc vi hệ bình thường trên da, mũi, ống tiêu hoá. Chúng là những vi khuẩn hình cầu (cầu khuẩn), Gram - dương và có thể gây nhiều loại bệnh, trong đó hay gặp là nhiễm trùng vết thương, nhiễm trùng có mủ, nhiễm trùng máu...

Có 3 loài tụ cầu hay gặp, đó là

- Tụ cầu vàng - *Staphylococcus aureus*: Luôn có enzym coagulase và có xu hướng kháng kháng sinh cao.
- Tụ cầu da - *Staphylococcus epidermidis* (trước đây được gọi là tụ cầu trắng - *S. albus*) khác tụ cầu vàng là coagulase (-); thường hay thấy ở canule, catheter ... và trong các phẫu thuật cấy ghép tim, xương ...
- Tụ cầu hoại sinh - *Staphylococcus saprophyticus* hay gặp ở đường tiết niệu, cũng coagulase (-).

Rất nguy hiểm là tụ cầu vàng kháng methicillin - *Methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) vì chúng thường kháng đa kháng sinh.

Trực khuẩn đường ruột (*Enterobacteria*): Gồm nhiều thành viên thuộc họ vi khuẩn đường ruột - *Enterobacteriaceae*; trong đó hay gặp nhất là *Escherichia coli*, ngoài ra còn hay gặp *Proteus*... vì chúng là những vi khuẩn sống cộng sinh và hoại sinh trong đường ruột; thậm chí trong máy thở còn gặp *Klebsiella*. Đó là các trực khuẩn, Gram - âm và cũng có xu hướng kháng kháng sinh cao.

Pseudomonas là các trực khuẩn Gram - âm, hay thấy trong các bể chứa và ống dẫn nước... Vi khuẩn hay gặp nhất là trực khuẩn mủ xanh - *Pseudomonas aeruginosa*. Đây là vi khuẩn đề kháng hầu hết các kháng sinh thông dụng nhưng có thể còn nhạy cảm với các penicillin chống *Pseudomonas* (antipseudomonal penicillins) và aminoglycosid đặc trị.

Vi khuẩn kỵ khí (*anaerobe*) bao gồm nhiều loại khác nhau. Hay gặp là các vi khuẩn sau đây:

- *Bacteroides* là các trực khuẩn Gram - âm, kỵ khí; hay gặp nhất là *B. fragilis* thuộc vi hệ đường ruột và thường có mặt trong các nhiễm trùng hỗn hợp ổ bụng, khung chậu... thậm chí có thể gây nhiễm khuẩn máu.
- *Clostridia* là các trực khuẩn Gram - dương, kỵ khí, có sinh nha bào và tồn tại trong ruột người và động vật; chúng có mặt trong nước ao hồ kể cả nước biển, trong đất, trong bụi, cả trên quần áo... Hay gặp nhất là *Clostridium perfringens* gây hoại thư, *C. tetanus* gây uốn ván... Đây là những vi khuẩn gây bệnh bằng độc tố nên hết sức nguy hiểm.
- *Peptococci* và *Peptostreptococci* là những cầu khuẩn, Gram - dương, kỵ khí; có mặt trong vi hệ bình thường ở âm đạo, đường ruột, họng, miệng và sinh dục - tiết niệu. Chúng thường phối hợp với các vi khuẩn ưa và kỵ khí khác trong các apxe, nhiễm trùng vết thương và có thể cả nhiễm khuẩn máu.

Một số vi khuẩn khác cũng hay gặp trong các bệnh phẩm ngoại khoa là *Enterococci* (cầu khuẩn đường ruột); nguy hiểm nhất là *Enterococcus faecalis* kháng vancomycin. Ở vùng răng hàm mặt còn có thể gặp *Actinomyces*.

Một số vi khuẩn hay gặp trong các bệnh phẩm ngoại khoa

Các bệnh phẩm hay gặp của ngoại khoa là các dịch, mủ, chất tiết và apxe.

- Trong bệnh phẩm vùng ổ bụng hay gặp các trực khuẩn đường ruột, trực khuẩn Gram - âm kỵ khí và clostridia.
- Trong bệnh phẩm ổ apxe hay gặp nhiều loại, đơn hoặc phối hợp: cầu khuẩn Gram - dương, trực khuẩn Gram - âm; tùy vị trí có thể có vi khuẩn kỵ khí và amip.
- Trong bệnh phẩm từ da và dưới da (subcutaneous):
 - + Thường do tụ cầu
 - + Da, hờ: Có thể có liên cầu tan máu beta hoặc tụ cầu
 - + Vết thương, nhiễm trùng bệnh viện: Vi khuẩn thuộc vi hệ trên da hoặc vi hệ đường ruột. Nếu trong sinh thiết hay gặp trực khuẩn đường ruột. Nên giữ sạch vết loét vì có thể vi khuẩn từ ổ loét vào máu.
- Bệnh phẩm từ vết bỏng: Hay gặp tụ cầu, trực khuẩn mủ xanh và trực khuẩn đường ruột. Theo báo cáo của Viện bỏng Quốc gia (năm 1992 - 1993): Tụ cầu 26,9%; Proteus 25,0%; trực khuẩn mủ xanh 21,3%. ở Bệnh viện Việt Nam - Thụy Điển Uông Bí - Quảng Ninh (1991 - 1995): Tụ cầu 51,6%, trực khuẩn mủ xanh 40,2%. ở Bệnh viện Thái Bình (1995 - 1997): Tụ cầu 60,9%, trực khuẩn mủ xanh 25,1%.
- Bệnh phẩm dịch: Bình thường các dịch như dịch màng phổi, dịch bao khớp, dịch màng tim, túi hoạt dịch là vô trùng. Nếu bị nhiễm trùng thì có thể gặp vi khuẩn, virus và nấm. Thường là do một loại vi sinh vật nhưng có thể gặp ≥ 2 loại gây nên. Nếu dịch màng phổi thì vi khuẩn hay gặp là phế cầu, liên cầu, *Haemophilus influenzae*, cầu khuẩn kỵ khí hay Bacteroides.

2. NHIỄM TRÙNG BỆNH VIỆN (nosocomial infection)

2.1. Khái niệm

Nhiễm trùng (infection) là khái niệm chung chỉ sự nhiễm vi sinh vật. Căn nguyên gây bệnh là vi khuẩn thì gọi là nhiễm khuẩn; căn nguyên là virus thì gọi là nhiễm virus. Tác nhân gây nhiễm trùng bệnh viện có thể là vi khuẩn hoặc virus hoặc ký sinh trùng. Hay gặp và đóng vai trò quan trọng hơn là các căn nguyên vi khuẩn. Vì vậy, trong nhiều tài liệu khi nói về nhiễm trùng bệnh viện người ta thường nghĩ tới nhiễm khuẩn bệnh viện.

Theo định nghĩa của Trung tâm kiểm soát và phòng bệnh Mỹ (Center for Disease Control and Prevention USA - CDC) thì: *Nhiễm trùng bệnh viện là một nhiễm trùng tại chỗ hay toàn thân do phản ứng với sự có mặt của tác nhân gây bệnh (hoặc độc tố của nó) mà nó chưa có mặt hoặc chưa được ủ bệnh lúc nhập viện.*

Một cách sơ lược có thể nói: Nhiễm trùng bệnh viện là một nhiễm trùng mà người bệnh mắc phải khi nằm điều trị trong bệnh viện.

Hầu hết các nhiễm khuẩn bệnh viện (NKBV) thường xảy ra sau khi nhập viện đã 48 giờ hoặc lâu hơn (48 giờ là thời gian đặc trưng cho giai đoạn ủ bệnh). Tuy thế, mỗi loài vi khuẩn gây bệnh lại có thời kỳ ủ bệnh khác nhau; hơn nữa còn phụ thuộc vào sức đề kháng của người bệnh, nên mỗi trường hợp NKBV cần được đánh giá riêng rẽ bằng các chứng cứ có liên quan với việc điều trị trong bệnh viện.

Để kết luận là NKBV phải dựa trên 2 cơ sở:

- **Thứ nhất:** Những căn cứ để xác nhận sự có mặt và xếp loại NKBV phải là phối hợp của những bằng chứng lâm sàng và kết quả xét nghiệm.
- + Chứng cứ lâm sàng được chia ra thành: Quan sát trực tiếp vị trí nhiễm khuẩn hoặc là tập hợp của các dữ liệu như bệnh án.

- + Kết quả xét nghiệm bao gồm: Kết quả nuôi cấy vi khuẩn, test phát hiện kháng nguyên hoặc kháng thể hay quan sát bằng kính hiển vi. Thông tin hỗ trợ là kết quả các xét nghiệm khác như X-quang, siêu âm, nội soi, sinh thiết.
- **Thứ hai:** Chẩn đoán của bác sỹ lâm sàng hay bác sỹ phẫu thuật hoặc kết luận sau hội chẩn.

Có 2 tình huống đặc biệt được xem xét là NKBV:

- Nhiễm trùng mắc phải trong bệnh viện nhưng không có bằng chứng cho đến lúc ra viện.
- Nhiễm trùng ở trẻ sơ sinh khi đi qua đường đẻ.

Và 2 tình huống đặc biệt không được coi là NKBV:

- Nhiễm trùng có liên quan với biến chứng hay mở rộng nhiễm trùng có sẵn khi nhập viện, trừ khi có sự thay đổi tác nhân gây bệnh hoặc có triệu chứng rõ ràng của một nhiễm trùng mới.
- Nhiễm trùng ở trẻ sơ sinh do truyền qua rau thai (ví dụ giang mai bẩm sinh) và có bằng chứng trong vòng 48 giờ sau khi sinh.

Cũng không được coi là NKBV nếu:

- Chỉ có hiện tượng vi khuẩn nhập cư và có mặt trên da, niêm mạc hay ở vết thương hở mà không gây triệu chứng lâm sàng nào.
- Hoặc hiện tượng viêm do mô phản ứng với tổn thương hay phản ứng với hoá chất.

2.2. Hậu quả của nhiễm trùng bệnh viện

Nhiễm trùng bệnh viện là một trong những vấn đề lớn của truyền nhiễm học trên toàn thế giới. Nó có ý nghĩa to lớn và luôn đặt ra yêu cầu đối với mọi cán bộ y tế.

Một nghiên cứu của Tổ chức Y tế thế giới ở 47 bệnh viện của 14 nước có nguồn nhân lực hạn chế (từ 1983 đến 1985) cho biết, tỷ lệ nhiễm trùng bệnh viện là 3 - 21%, tức là có 3 - 21 người trong số 100 người bệnh ra viện bị nhiễm trùng bệnh viện. Tỷ lệ mắc là khác nhau ở mỗi nước và mỗi bệnh viện. Các bệnh viện ở Trung Đông và Đông Nam Á có tỷ lệ mắc cao hơn các bệnh viện ở châu Âu.

Một nghiên cứu về nhiễm khuẩn vết mổ ở 72 bệnh viện với 14.966 bệnh nhân tại Cộng hoà liên bang Đức (năm 1994) cho thấy tần suất mắc là 1,61%.

Nhiễm trùng bệnh viện gây ra hậu quả:

- Kéo dài thời gian nằm điều trị tại bệnh viện (cùng các hậu quả do nó gây ra cho gia đình và xã hội).
- Tăng chi phí chăm sóc và thuốc, nhất là kháng sinh.
- Tăng nguy cơ tử vong (gấp 2 - 4 lần, nếu nhiễm trùng bệnh viện là viêm phổi hoặc nhiễm khuẩn máu).

Thêm vào đó là: Việc sử dụng kháng sinh trong bệnh viện không đúng sẽ càng làm thúc đẩy việc chọn lọc vi khuẩn đề kháng và làm gia tăng sự đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn có khả năng gây NKBV.

NKBV có thể xảy ra lẻ tẻ (từng khoa, phòng) nhưng cũng có thể xảy ra thành dịch trong một bệnh viện hay nhiều bệnh viện (ví dụ do cùng sử dụng một sản phẩm bị nhiễm trùng như dịch truyền...).

2.3. Nguyên nhân

2.3.1. Từ phía người bệnh

Những đối tượng có nguy cơ cao mắc nhiễm trùng bệnh viện là những người bệnh có suy giảm sức đề kháng và có chịu những can thiệp y học. Thường hay gặp ở:

- Người bị bệnh nặng
- Người cao tuổi hoặc trẻ đẻ non
- Người bị bệnh suy giảm miễn dịch hoặc dùng thuốc ức chế miễn dịch
- Người bệnh được thở máy, đặt sonde, đặt catheter tĩnh mạch...

2.3.2. Từ phía nhân viên y tế

- Không thực hiện nghiêm chỉnh các nguyên tắc vô trùng, không đảm bảo an toàn truyền máu
- Lạm dụng: Các thủ thuật, kháng sinh, thuốc ức chế miễn dịch
- Môi trường trong bệnh viện không đảm bảo vệ sinh, quản lý bệnh phòng không tốt ...

Vì vậy, tỷ lệ mắc NKBV hay gặp ở các khoa hồi sức cấp cứu, khoa ngoại, phụ sản, tiết niệu, vị trí thường hay gặp là viêm nhiễm đường tiết niệu, nhiễm khuẩn vết mổ, viêm phổi và nhiễm trùng máu.

2.3.3. Tác nhân gây bệnh

Tác nhân gây bệnh có thể là vi khuẩn, virus hoặc nấm, nhưng phần lớn là vi khuẩn (> 90%).

Các vi khuẩn hay gặp là:

- Cầu khuẩn Gram - dương:
 - + Tụ cầu (tụ cầu vàng, tụ cầu da)
 - + Liên cầu đường ruột
- Trục khuẩn Gram - âm:
 - + Trục khuẩn đường ruột: E. coli, Enterobacter, Proteus, Klebsiella
 - + Trục khuẩn mũ xanh Pseudomonas aeruginosa)
 - + Và nhiều vi khuẩn khác.



Hình 1. Đường lây truyền vi sinh vật gây bệnh qua tiếp xúc trực tiếp và không khí

Các vi khuẩn là căn nguyên NKBV đều kháng kháng sinh cao vì được tiếp xúc, chọn lọc thường xuyên trong môi trường bệnh viện. Căn nguyên virus có thể gặp là các virus lây truyền qua đường hô hấp (virus cúm, Adenovirus...), virus lây truyền qua đường máu như virus viêm gan B.

2.3.4. Nguồn gốc căn nguyên gây bệnh

Trên cơ địa người bệnh đã bị suy giảm sức đề kháng hoặc/và do can thiệp, cấu trúc giải phẫu bình thường và hàng rào bảo vệ tự nhiên (da, niêm mạc) bị tổn thương, vi khuẩn có thể từ chính cơ thể người bệnh (nội sinh) hoặc từ bên ngoài (ngoại sinh) xâm nhập vào cơ thể.

- **Nguồn gốc nội sinh (endogenous):**

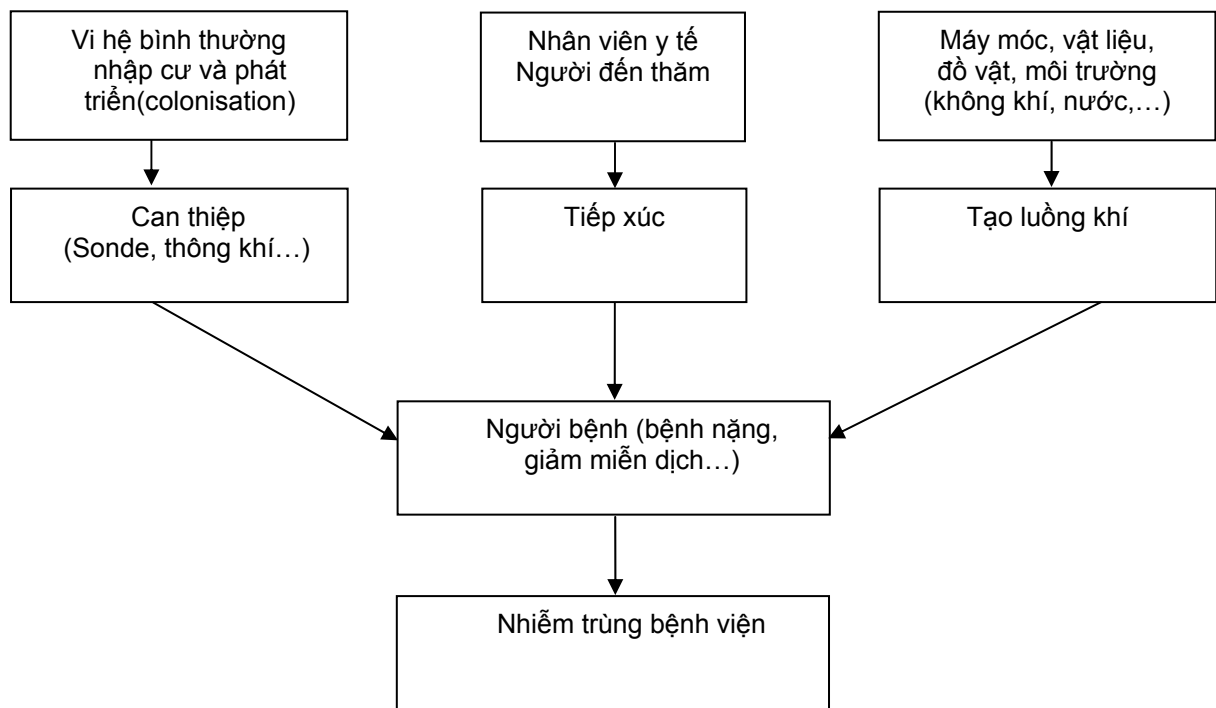
- + Là các vi sinh vật gây nhiễm trùng cơ hội thuộc vi hệ bình thường trên da, niêm mạc, từ đường tiêu hoá hay tiết niệu. Hay gặp là tụ cầu, liên cầu trên da và các trực khuẩn đường ruột hoặc trực khuẩn hoại thư sinh hơi (*Clostridium perfringens*...).
- + Những người bệnh nằm lâu ngày và suy giảm sức đề kháng dễ bị nhiễm khuẩn hô hấp dưới do hít phải dịch đường hô hấp trên (hầu, họng) trong đó có vi khuẩn gây bệnh cơ hội như phế cầu, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*.

- **Nguồn gốc ngoại sinh (exogenous):** Vi sinh vật từ môi trường hoặc từ người bệnh khác hay từ nhân viên y tế qua tiếp xúc trực tiếp ① (như bắt tay, hôn) hoặc gián tiếp (qua đồ dùng cốc, bát, đĩa...) hoặc qua không khí ②③④, thức ăn, nước... xâm nhập vào người bệnh. Ví dụ những vi sinh vật bám trên những giọt nước lớn ② do ho, hắt hơi, nói bắn ra hoặc bám trên những giọt nước nhỏ lơ lửng ③ hoặc trong hạt bụi ④ theo không khí vào người bệnh; trực khuẩn mủ xanh nhiễm trong nguồn nước; vi khuẩn *Acinetobacter* trong máy thở không được khử trùng tốt; vi khuẩn từ bàn tay cán bộ y tế ...

2.3.5. Đường lan truyền

Bằng nhiều đường khác nhau

- Qua tiếp xúc với vật bị nhiễm: Các đồ dùng vật dụng, quần áo, đồ vải, thiết bị vệ sinh...
- Không khí
- Bàn tay
- Đường tiêm, truyền tĩnh mạch, đặt sonde, catheter
- Các côn trùng như gián, ruồi, kiến...



Hình 2. Sơ đồ tổng quát về nhiễm trùng bệnh viện

2.4. Các biện pháp phòng chống nhiễm trùng bệnh viện

Nguyên tắc chung là cắt đứt đường lan truyền, giảm thiểu nguồn tác nhân gây bệnh, bằng cách:

- Thực hiện triệt để các nguyên tắc tiệt trùng và khử trùng:
 - + Tất cả các vật dụng đưa vào cơ thể người bệnh đều phải được tiệt trùng; ví dụ dụng cụ phẫu thuật, bơm và kim tiêm, dây và dịch truyền, dụng cụ thăm dò (nội soi...)
 - + Tuân thủ tuyệt đối các nguyên tắc về thao tác vô trùng trong phẫu thuật, tiêm truyền ...
 - + Khử trùng đúng kỹ thuật các máy móc, vật dụng không thể tiệt trùng được (ví dụ máy thở)
- Thực hiện tốt các biện pháp vệ sinh bệnh viện đối với môi trường (nước, không khí, bề mặt)
- Bàn tay sạch (ví dụ rửa tay sạch và xoa dung dịch cồn sát khuẩn trước và sau khi thăm khám hoặc chăm sóc người bệnh)
- Nâng cao thể trạng người bệnh, chăm sóc và dinh dưỡng tốt

3. THUỐC KHÁNG SINH

3.1. Một số khái niệm

Năm 1928, Fleming phát hiện nấm *Penicillium notatum* diệt được *Staphylococcus aureus* ở bệnh viện Saint Marie. Năm 1940, nhóm nghiên cứu ở Oxford (Flory, Chain và Hartley) đã tinh chế được penicilin và mở ra kỉ nguyên dùng kháng sinh để điều trị bệnh nhiễm trùng. Đến nay có trên 2000 chất kháng sinh đã được xác định, song chỉ một số ít (khoảng 50) trong đó được dùng để điều trị bệnh ở người.

Theo Meyers, kháng sinh là những chất có tác dụng ức chế sự trao đổi chất, mà thoát đầu là do các tế bào sống phần nhiều là vi sinh vật, đặc biệt là các loài nấm *Streptomyces* tiết ra. Nhưng đến nay nhiều dẫn xuất của những chất này thu được sau những biến đổi hoá học bằng đường bán tổng hợp. Một số thuốc lại hoàn toàn được tổng hợp trong phòng thí nghiệm, gọi là hoá chất điều trị, ví dụ sulfamid. Vì vậy kháng sinh (antibiotica) và hoá chất điều trị (chemotherapeutica) là tên song đôi của kháng sinh, không có tính đối kháng mà là do lịch sử để lại.

Một số kháng sinh ức chế đặc hiệu quá trình trao đổi chất của vi khuẩn, do đó dùng để chữa các bệnh nhiễm khuẩn như penicilin, streptomycin. Một số kháng sinh ức chế quá trình trao đổi chất của cả Procaryota (tiền nhân) và Eucaryota (nhân thật) như mitomycin C, do đó dùng để nghiên cứu thực nghiệm và một số có thể dùng cho điều trị ung thư (Actinomycin D).

Định nghĩa: Kháng sinh là những chất mà ngay ở nồng độ thấp đã có tác dụng ức chế hoặc tiêu diệt vi sinh vật (vi khuẩn, nấm, đơn bào, virus) mà không tác dụng lên tế bào đại sinh vật (người)... Mỗi thuốc kháng sinh chỉ gây rối loạn một phản ứng sinh học nhất định của tế bào vi sinh vật và từ đó dẫn đến ngừng phát triển.

Bài viết này chỉ đề cập tới kháng sinh chống vi khuẩn gọi là thuốc kháng khuẩn (antibacterial agents).

3.2. Xếp loại

Có nhiều kiểu xếp loại (xem thêm phần dược lý).

3.2.1. Xếp loại theo phổ tác dụng

Có ưu điểm là dễ nhớ cho việc lựa chọn kháng sinh. Có 2 loại là kháng sinh có hoạt phổ rộng và kháng sinh có hoạt phổ chọn lọc.

- Kháng sinh có hoạt phổ rộng: Một kháng sinh có tác dụng trên nhiều loại vi khuẩn, cả Gram - dương và Gram - âm.
 - + Nhóm aminoglycosid: Streptomycin, gentamicin, kanamycin, neomycin, tobramycin, amikacin ...
 - + Nhóm tetracyclin
 - + Nhóm phenicol
 - + Nhóm sulfamid và trimethoprim
- Kháng sinh có hoạt phổ chọn lọc: Một kháng sinh chỉ có tác dụng trên một một hay một số loại vi khuẩn nhất định, ví dụ:
 - + Các dẫn xuất của acid isonicotinic: INH (Rimifon) chỉ có tác dụng trên vi khuẩn lao.
 - + Nhóm macrolid: có tác dụng trên vi khuẩn Gram - dương và một số trực khuẩn Gram - âm, như erythromycin, spiramycin...
 - + Nhóm polymyxin hoặc acid nalidixic: Chỉ có tác dụng trên trực khuẩn Gram - âm
- Thuốc kháng sinh beta-lactam gồm có:
 - + Nhóm penicilin: Tác động lên vi khuẩn Gram - dương, bị penicilinase phân huỷ, như penicilin G, penicilin V...
 - + Nhóm methicilin (còn gọi là penicilin chống tụ cầu): Tác động lên vi khuẩn Gram - dương, không bị penicilinase phân huỷ, như cloxacilin, flucloxacilin, nafcilin...
 - + Penicilin chống Pseudomonas: Bị phá huỷ bởi beta-lactamase như: carbenicilin, ticarcilin, azlocilin...

- + Nhóm ampicilin: Có hoạt phổ rộng, bị penicilinase phân huỷ, như: ampicilin, amoxicilin, mecilinam, pivampicilin...
- + Nhóm cephalosporin: Có hoạt phổ rộng, không bị penicilinase phân huỷ, được chia thành 3 (đến nay là 4) thế hệ, bao gồm thế hệ 1 như cephalothin, cephalixin...; thế hệ 2 như cephamandol, cefuroxim, cefoxitin...; thế hệ 3 như cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, latamoxef...

3.2.2. Xếp loại theo phương thức tác dụng

Nếu xếp theo phương thức tác dụng, người ta chia kháng sinh thành 2 loại: Kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn (ức chế - bacteriostatic) và kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn (bacteriocidal); nhưng thực tế không có ranh giới rõ ràng cho sự phân biệt này. Vì một số kháng sinh kìm khuẩn ở nồng độ cao hơn lại có tác dụng diệt khuẩn. Điều này phụ thuộc vào chủng loại và số lượng vi khuẩn, vào giai đoạn phát triển, tốc độ phát triển của vi khuẩn, vào môi trường và nồng độ kháng sinh.

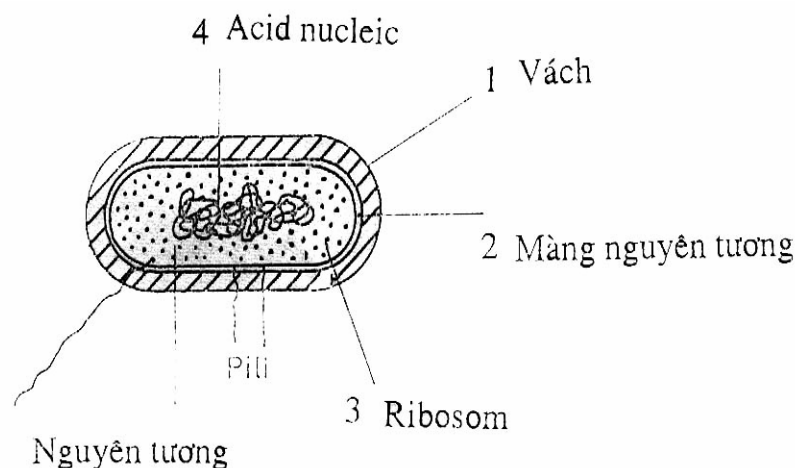
Một số thuốc có tác dụng kìm khuẩn như: acid fusidic, acid nalidixic, clindamycin và lincomycin, erythromycin, nitrofurantoin, sulfamid, tetracyclin, trimethoprim

Thuốc có tác dụng kìm hãm sự phát triển của vi khuẩn; song để huỷ hoại và giết chết vi khuẩn, thì còn cần sự tham gia của hệ thống chống đỡ của cơ thể người (đại thực bào, kháng thể...). Thuốc kìm khuẩn không có tác dụng trên các tế bào vi khuẩn ở trạng thái nghỉ, do đó yêu cầu nồng độ kháng sinh luôn phải được duy trì ở mức đủ ức chế sự phát triển của vi khuẩn tại ổ nhiễm khuẩn; người bệnh chỉ khỏi bệnh khi hệ miễn dịch của cơ thể có đủ khả năng loại trừ vi khuẩn đã bị ức chế ra khỏi cơ thể.

Một số thuốc có tác dụng diệt khuẩn như: polymyxin, aminoglycosid, cephalosporin, fosfomycin, 5 - nitroimidazol, penicilin, rifampicin, vancomycin

Thuốc có tác dụng diệt khuẩn tức là gây rối loạn không hồi phục chức năng của tế bào vi khuẩn và dẫn tới chết. Duy nhất chỉ có polymyxin là có tác dụng diệt khuẩn tuyệt đối (absolute bactericid) vì cơ chế tác dụng của nó giống như chất tẩy, phá huỷ chức năng thẩm thấu chọn lọc của màng nguyên tương; còn các thuốc khác chỉ có tác dụng diệt khuẩn ở các vi khuẩn đang nhân lên (degenerative bactericid), ví dụ penicilin ức chế sinh tổng hợp vách. Động năng diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ của thuốc.

3.3. Cơ chế tác dụng của thuốc kháng sinh



Hình 3. Sơ đồ cấu tạo tế bào vi khuẩn và các điểm tác động của thuốc kháng sinh

(1 = Vách, 2 = Màng nguyên tương, 3 = Nguyên tương với nhiều ribosom - nơi sinh tổng hợp protein, 4 = acid nhân gồm ADN và ARN).

Sau khi vào tế bào, kháng sinh được đưa tới đích tác động sẽ phát huy tác dụng bằng cách:

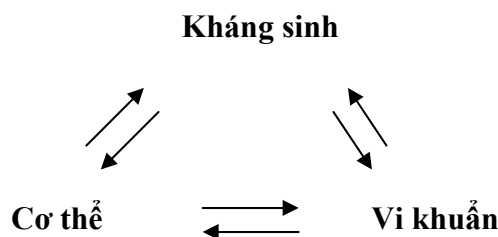
- Ức chế sinh tổng hợp vách tế bào vi khuẩn: Vi khuẩn sinh ra sẽ không có vách do đó dễ bị tiêu diệt, ví dụ kháng sinh nhóm beta-lactam, vancomycin.
- Gây rối loạn chức năng màng nguyên tương, đặc biệt là chức năng thẩm thấu chọn lọc, làm cho các thành phần (ion) bên trong tế bào bị thoát ra ngoài, ví dụ polymyxin.
- Ức chế sinh tổng hợp protein: Điểm tác động là ribosom 70S của vi khuẩn và kết quả là các phân tử protein không được hình thành hoặc không có hoạt tính sinh học
 - + Ở tiểu phần 30S: Ví dụ như streptomycin cản trở hoạt động của ARN thông tin hoặc tetracyclin ngăn cản các ARN vận chuyển đã hoạt hoá gắn vào ribosom.
 - + Ở tiểu phần 50S: Như chloramphenicol, erythromycin cản trở sự liên kết của các acid amin do gắn vào enzym peptidyltransferase.
- Ức chế sinh tổng hợp acid nucleic: Gồm có
 - + Ngăn cản sự sao chép của ADN tạo ADN con, như nhóm quinolon ức chế enzym gyrase làm cho phân tử ADN không mở được vòng xoắn.
 - + Ngăn cản sinh tổng hợp ARN như rifampicin, do gắn vào ARN - polymerase phụ thuộc ADN.
- Ức chế sinh tổng hợp các chất chuyển hoá cần thiết cho tế bào, ví dụ sulfamid và trimethoprim ức chế quá trình chuyển hoá tạo acid folic - một coenzym cần cho việc tổng hợp một số acid amin và các purin, pyrimidin.

Vì vậy, khi phối hợp kháng sinh trong điều trị người ta thường sử dụng những kháng sinh có đích tác động (cơ chế tác dụng) khác nhau để làm tăng khả năng tiêu diệt một loài vi khuẩn.

4. SỰ ĐỀ KHÁNG THUỐC KHÁNG SINH

4.1. Một số khái niệm

Khi điều trị một **người bệnh** bị **nhiễm khuẩn** bằng **kháng sinh** thì ở đây, tồn tại mối quan hệ qua lại của 3 thành phần, đó là:



Vì vậy, nếu việc điều trị bằng kháng sinh không thành công, ta cần xem xét sự thất bại này từ cả 3 yếu tố trên.

Trong mối quan hệ giữa vi khuẩn và kháng sinh thì sự đề kháng được hiểu là khả năng chống đối của vi khuẩn với kháng sinh và hoá chất điều trị.

Chúng ta nên phân biệt giữa đề kháng sinh học (biological resistance) và đề kháng điều trị (therapeutical resistance). Đề kháng sinh học là những cá thể của một loài do thu được những đặc tính di truyền mà giảm nhạy cảm so với các cá thể khác cùng loài đó. Những cá thể đề kháng sinh học này không nhất thiết là đề kháng điều trị, vì đề kháng điều trị chủ yếu xét trên kết quả điều trị.

Do đó đề kháng điều trị là khái niệm tương đối, có liên quan tới cường độ tác dụng và phụ thuộc vào liều lượng, tức là nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) in vitro và ở ổ nhiễm khuẩn. Nó phụ thuộc vào nồng độ thuốc có thể đạt được và tác dụng của thuốc dựa trên những thông

số hoá lý đo được ở ổ nhiễm khuẩn đó. Một tác nhân gây bệnh có biểu hiện là đề kháng ở nồng độ thấp nhưng có thể sẽ là nhạy cảm ở nồng độ cao hơn.

4.2. Phân loại đề kháng: Có hai dạng là đề kháng giả và đề kháng thật.

4.2.1. Đề kháng giả

Đề kháng giả là có biểu hiện đề kháng nhưng không phải là bản chất, tức là không do nguồn gốc di truyền.

Ví dụ hiện tượng đề kháng của vi khuẩn khi nằm trong các ổ apxe nung mủ lớn hoặc có tổ chức hoại tử bao bọc, kháng sinh không thấm tới được ổ viêm và vi khuẩn gây bệnh nên thuốc không phát huy được tác dụng, tương tự là trường hợp có vật cản làm tuần hoàn ứ trệ.

Hoặc khi vi khuẩn ở trạng thái nghỉ (không nhân lên, không chuyển hoá) thì không chịu tác dụng của những thuốc ức chế quá trình sinh tổng hợp chất, ví dụ khuẩn lao nằm trong hang lao.

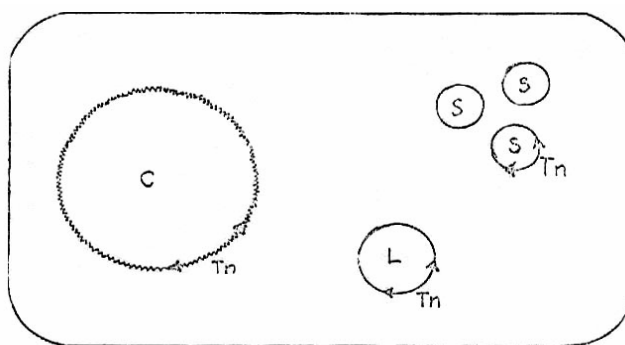
Do vậy, khi hệ thống miễn dịch của cơ thể bị suy giảm hay chức năng của đại thực bào bị hạn chế thì cơ thể không đủ khả năng loại trừ được những vi khuẩn đã bị ức chế ra khỏi cơ thể; vì thế khi không còn thuốc kháng sinh chúng hồi phục và phát triển lại.

4.2.2. Đề kháng thật

Có hai loại là đề kháng tự nhiên và đề kháng thu được.

- Đề kháng tự nhiên: Một số vi khuẩn không chịu tác động của một số kháng sinh nhất định, ví dụ *Pseudomonas* không chịu tác dụng của penicilin hoặc tụ cầu không chịu tác dụng của colistin. Các vi khuẩn không có vách như *Mycoplasma* sẽ không chịu tác dụng của kháng sinh ức chế sinh tổng hợp vách, ví dụ nhóm beta-lactam.
- Đề kháng thu được: Do một biến cố di truyền là đột biến hoặc nhận được gen đề kháng làm cho một vi khuẩn đang từ không trở nên có gen đề kháng.

Các gen đề kháng nằm trên nhiễm sắc thể hay/và plasmid của vi khuẩn hoặc/và trên transposon.



Hình 4. Vị trí gen đề kháng trong tế bào vi khuẩn

(**Chú thích:** C = nhiễm sắc thể; L = plasmid tra⁺; S = plasmid nhỏ, tra⁻; Tn = transposon)

Điều đáng quan tâm là tác dụng **chọn lọc** của kháng sinh: Khi kháng sinh được dùng rộng rãi và nhất là không đủ liều lượng thì kháng sinh chính là yếu tố tạo ra áp lực chọn lọc, giữ lại những dòng vi khuẩn đề kháng; nó có thể đồng thời cũng là yếu tố kích thích gây ra những **đột biến cảm ứng** ở vi khuẩn, không những tạo ra sự đề kháng ngày càng nhiều hơn mà mức đề kháng cũng ngày càng cao hơn (đây là điều mà chúng ta quen gọi nôm na là "nhờn" thuốc).

4.3. Sự lan truyền vi khuẩn đề kháng

Một vi khuẩn có gen đề kháng, gen đó sẽ được truyền dọc (vertical) sang các thế hệ sau qua sự nhân lên (phân chia) của tế bào. Ngoài ra thông qua các hình thức vận chuyển di truyền khác nhau như biến nạp, tải nạp, tiếp hợp và chuyển vị trí (transposition), gen đề kháng có thể được truyền ngang (horizontal) từ tế bào này sang tế bào khác; thậm chí từ tế bào của một loài vi khuẩn này sang tế bào của một loài vi khuẩn khác (nếu gen đề kháng nằm trên R - plasmid), ví dụ từ vi khuẩn lị sang *E. coli*, hoặc từ *E. coli* sang vi khuẩn thương hàn.

- Trong quần thể vi sinh vật (các quần thể vi khuẩn thuộc vi hệ bình thường ở người): Dưới tác dụng của kháng sinh các cá thể đề kháng được chọn lọc, giữ lại và phát triển thành dòng vi khuẩn đề kháng; dòng vi khuẩn đề kháng tiếp tục được chọn lọc và thay thế các dòng vi khuẩn nhạy cảm, làm cho vi khuẩn ngày càng kháng kháng sinh nhiều hơn và cao hơn.
- Trong quần thể đại sinh vật (người, động vật): Thông qua sự truyền nhiễm (qua không khí, thức ăn, bụi, dụng cụ...) vi khuẩn đề kháng lây truyền từ người này sang người khác hoặc từ súc vật sang người.
- Trong cuộc chạy đua giữa những nỗ lực phát minh ra kháng sinh mới của con người và sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn thì cho đến nay vi khuẩn luôn giành phần thắng. Vì vậy, để phát huy hiệu quả và ngăn ngừa vi khuẩn kháng kháng sinh chúng ta phải thực hiện chiến lược sử dụng kháng sinh an toàn, hợp lý.

4.4. Cơ chế đề kháng

Gen đề kháng tạo ra sự đề kháng bằng cách:

- Làm giảm tính thấm của màng nguyên tương, ví dụ kháng tetracycline, oxacilin; gen đề kháng tạo ra một protein đưa ra màng, ngăn cản kháng sinh thấm vào tế bào; hoặc làm mất khả năng vận chuyển qua màng do cản trở protein mang vac và kháng sinh không được đưa vào trong tế bào.
- Làm thay đổi đích tác động: Do một protein cấu trúc hoặc do một nucleotit trên tiểu phần 30S hoặc 50S của ribosom bị thay đổi nên kháng sinh không bám được vào đích (ví dụ streptomycin, erythromycin) và vì vậy không phát huy được tác dụng.
- Tạo ra các isoenzym không có ái lực với kháng sinh nữa nên bỏ qua (không chịu) tác động của kháng sinh, ví dụ kháng sulfamide và trimethoprim.
- Tạo ra enzym: Các enzym do gen đề kháng tạo ra có thể:
 - + Biến đổi cấu trúc hoá học của phân tử kháng sinh, làm kháng sinh mất tác dụng, ví dụ acetyl hoá hoặc phospho hoá hay adenyl hoá các aminozid hoặc chloramphenicol.
 - + Phá huỷ cấu trúc hoá học của phân tử kháng sinh, ví dụ β -lactamase làm cho các kháng sinh nhóm β -lactam mất tác dụng.

Một vi khuẩn kháng kháng sinh thường là do phối hợp các nguyên tắc riêng rẽ kể trên, ví dụ vi khuẩn Gram - âm kháng β -lactam là do sinh ra β -lactamase cộng với giảm khả năng gắn PBPs (penicilin binding protein = protein gắn penicilin) và giảm tính thấm của màng nguyên tương.

5. SỬ DỤNG KHÁNG SINH HỢP LÝ

5.1. Một số biện pháp hạn chế gia tăng vi khuẩn kháng kháng sinh

- Chỉ dùng kháng sinh để điều trị những bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn gây ra (không dùng thuốc kháng khuẩn để điều trị nhiễm trùng do virus).

- Chọn kháng sinh theo kết quả kháng sinh đồ; nên ưu tiên kháng sinh có hoạt phổ hẹp có tác dụng đặc hiệu trên vi khuẩn gây bệnh.
- Dùng kháng sinh đủ liều lượng và thời gian.
- Đề cao các biện pháp khử trùng và tiệt trùng, tránh lan truyền vi khuẩn đề kháng.
- Liên tục giám sát sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn.

5.2. Chọn kháng sinh

Sáu điều cần nhắc khi chọn kháng sinh (theo Tổ chức Y tế thế giới, 1991) cho một vi khuẩn là tác nhân gây bệnh, là:

- Phổ tác dụng của thuốc
- Đặc tính dược động học
- Độc tính
- Hiệu quả
- Khả năng sẵn có
- Giá cả

Theo tài liệu "*Hướng dẫn sử dụng kháng sinh*" của Hội đồng Tư vấn sử dụng thuốc Victorian, Australia (1997) thì việc chọn thuốc dựa trên các yếu tố sau:

- Phổ tác dụng của thuốc trên vi khuẩn nghi ngờ là tác nhân gây bệnh
- Độ an toàn
- Kinh nghiệm điều trị thực tế trước đó
- Giá cả
- Khả năng chọn lọc vi khuẩn đề kháng và nguy cơ bội nhiễm

Tầm quan trọng của từng yếu tố tùy thuộc vào mức độ nặng nhẹ của bệnh và còn tùy thuộc vào tác nhân gây bệnh phân lập được. Ngoài ra, còn phải chú ý đến các phản ứng không mong muốn của từng thuốc với từng người bệnh.

5.3. Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm

Dựa trên cơ sở các số liệu dịch tễ học về vi khuẩn gây bệnh và kiểu cách (mức độ) đề kháng kháng sinh của chúng. Tùy theo điều kiện, lấy được bệnh phẩm để nhuộm Gram, nuôi cấy phân lập và thử kháng sinh đồ trước khi điều trị kháng sinh là tốt nhất. Một tiêu bản nhuộm Gram hay một xét nghiệm tìm kháng nguyên trực tiếp, ví dụ trong viêm màng não, có thể cho phép có được biện pháp điều trị đặc hiệu, trước khi có kết quả nuôi cấy.

5.4. Điều trị kháng sinh (hướng trực tiếp) theo kết quả xét nghiệm

Điều trị kháng sinh hướng trực tiếp vào tác nhân gây bệnh bao hàm: Thuốc có hiệu quả nhất, ít độc nhất, phổ chọn lọc nhất. Làm được như vậy sẽ giảm việc sử dụng kháng sinh phổ rộng, gây ra áp lực chọn lọc và nguy cơ bội nhiễm, cũng như sẽ mang lại hiệu quả kinh tế nhất.

5.5. Phối hợp kháng sinh

Dựa trên cơ sở:

- Nhằm diệt được nhiều loại vi khuẩn trong các nhiễm khuẩn hỗn hợp, ví dụ kháng sinh diệt vi khuẩn ưa khí với kháng sinh diệt vi khuẩn kỵ khí cho nhiễm trùng do cả vi khuẩn ưa khí và kỵ khí gây ra; ví dụ đa chấn thương nhiễm bẩn, nhiễm trùng phụ khoa...
- Nhằm làm tăng hiệu quả diệt khuẩn (tác dụng hiệp đồng - synergy) trên một loài vi khuẩn gây bệnh; ví dụ trong điều trị viêm màng trong tim do liên cầu đường ruột, viêm tuỷ xương...
- Nhằm làm giảm xác suất xuất hiện vi khuẩn đề kháng (do đột biến), ví dụ trong điều trị lao phải phối hợp 3, thậm chí 5 kháng sinh.

5.6. Kháng sinh đồ

Định nghĩa: Kháng sinh đồ là kỹ thuật xác định độ nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh nhằm giúp thầy thuốc chọn được kháng sinh thích hợp và biết liều lượng thích hợp dùng trong điều trị.

Có hai kỹ thuật kháng sinh đồ: Kỹ thuật kháng sinh khuếch tán và kháng sinh pha loãng trong môi trường nuôi cấy vi khuẩn. Phổ biến nhất là kỹ thuật khoanh giấy kháng sinh khuếch tán, được thực hiện tại nhiều labo Vi sinh lâm sàng. Kết quả của kỹ thuật kháng sinh đồ này được chia thành ba loại: Nhạy cảm S (susceptible), trung gian I (intermediate) và đề kháng R (resistant). Thầy thuốc thường sẽ chọn những kháng sinh cho kết quả S để điều trị và không dùng những kháng sinh cho kết quả R.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu hỏi đúng/ sai

- Câu 1.** Viêm phúc mạc sau phẫu thuật đường tiêu hoá là ví dụ điển hình về nhiễm trùng do nhiều loại vi khuẩn.
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 2.** Vi sinh vật gây nhiễm trùng bệnh viện hầu hết là vi khuẩn; số còn lại là virus hoặc nấm.
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 3.** Người bệnh đã nằm viện ≥ 48 giờ mà bị sốt thì đó là nhiễm trùng bệnh viện.
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 4.** Trong phẫu thuật sạch, nếu có thể bị nhiễm khuẩn thì tác nhân hay gặp là trực khuẩn Gram - âm
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 5.** Đặt ống thông tiểu có thể gây viêm bàng quang mà tác nhân gây bệnh là vi sinh vật tồn tại ở lỗ niệu đạo ngoài của người bệnh.
- A. Đúng
B. Sai

- Câu 6.** Bacteroides là vi khuẩn thuộc vi hệ đường ruột, ưa khí kỵ khí tùy tiện giống như E. coli.
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 7.** Vi khuẩn gây viêm xương khớp thường gặp là tụ cầu vàng (Staphylococcus aureus) và tụ cầu da (S. epidermidis).
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 8.** Vi khuẩn kỵ khí không thể gây viêm phổi hoặc áp xe phổi.
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 9.** Trong các tác nhân gây nhiễm khuẩn sau phẫu thuật đường mật, không bao giờ gặp trực khuẩn mủ xanh.
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 10.** Đặt kháng sinh phổ rộng (ví dụ cloramphenicol) ở âm đạo dài ngày có thể gây nhiễm nấm Candida.
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 11.** Sulbactam là chất ức chế beta-lactamase giống như acid clavulanic.
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 12.** Nhiễm khuẩn có nguồn gốc từ đường ruột, dùng metronidazol rất tốt vì nó diệt được tất cả các trực khuẩn Gram - âm.
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 13.** Acid nalidixic (Negram) là kháng sinh thuộc nhóm quinolon cho nên nó diệt được cả vi khuẩn Gram - âm và Gram - dương.
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 14.** Ciprofloxacin là kháng sinh mới, phổ rộng, tác dụng mạnh, dùng để chữa bệnh nào cũng rất tốt
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 15.** Viêm phổi không điển hình do Mycoplasma không điều trị được bằng cefotaxim.
- A. Đúng
B. Sai
- Câu 16.** Kháng sinh chọn hàng đầu để điều trị nhiễm trùng do liên cầu đường ruột (enterococci) là ampicilin.
- A. Đúng
B. Sai

- Câu 17.** Để tiêu diệt *E. coli* (ví dụ gây ỉa chảy hoặc nhiễm khuẩn máu) nên phối hợp ampicilin (hoặc amoxicilin) với cloramphenicol.
- A. Đúng
 - B. Sai
- Câu 18.** Gen đề kháng nằm trên R - plasmid có thể lan truyền được giữa những vi khuẩn khác loài (ví dụ từ vi khuẩn lỵ sang *E. coli*).
- A. Đúng
 - B. Sai
- Câu 19.** Aminoglycosid là kháng sinh phổ rộng nên nó diệt được cả vi khuẩn ưa khí và kỵ khí.
- A. Đúng
 - B. Sai
- Câu 20.** Clindamycin (và lincomycin) có tác dụng trên cả vi khuẩn Gram - dương và vi khuẩn kỵ khí.
- A. Đúng
 - B. Sai

Chọn một đáp án đúng nhất trong số các câu A, B, C, D...

Câu 21. Vi khuẩn gây nhiễm khuẩn vết bỏng thường gặp là:

- A. Tụ cầu, liên cầu và phế cầu
- B. Tụ cầu vàng, trực khuẩn đường ruột và trực khuẩn mủ xanh
- C. Bacteroides và clostridium
- D. Cả A và B
- E. Cả A, B và C

Câu 22. Căn nguyên gây viêm phổi mắc phải ở cộng đồng, hay gặp nhất là:

- A. Haemophilus influenzae và phế cầu
- B. Klebsiella và E. coli
- C. Mycoplasma và Chlamydia
- D. Cả A và B
- E. Cả A, B và C

Câu 23. Nguồn gốc ngoại sinh gây nhiễm trùng bệnh viện là:

- A. Do nhân viên Y tế không thực hiện đầy đủ các nguyên tắc vô trùng
- B. Do dụng cụ khám chữa bệnh không được tiệt trùng đúng kỹ thuật
- C. Do nước rửa tay có vi sinh vật gây bệnh
- D. Cả A và B
- E. Cả A, B và C

Câu 24. Căn nguyên gây nhiễm khuẩn phế quản, phổi ở người bệnh thở máy đã được dùng kháng sinh, thường là do:

- A. Trực khuẩn Gram - âm (Klebsiella, Enterobacter, trực khuẩn mủ xanh...)
- B. Tụ cầu vàng
- C. Phế cầu
- D. Cả A và B
- E. Cả A, B và C

Câu 25. Trong vi hệ bình thường ở khoang miệng có những vi khuẩn nào?

- A. Cả vi khuẩn ưa khí và kỵ khí
- B. Cả vi khuẩn Gram - dương và Gram - âm
- C. Cả cầu khuẩn, trực khuẩn và xoắn khuẩn
- D. Cả A và B
- E. Cả A, B và C

Câu 26. Vi khuẩn thuộc vi hệ bình thường sẽ trở thành tác nhân gây bệnh khi có cơ hội nào?

- A. Xâm nhập vào mô
- B. Da hoặc niêm mạc bị tổn thương
- C. Lạc đường (ví dụ ở ruột vào gan)
- D. Cả A, B và C
- E. Chỉ A và B

Câu 27. Để khẳng định và xếp loại nhiễm khuẩn bệnh viện, ta phải dựa vào cơ sở của:

- A. Các bằng chứng lâm sàng
- B. Các kết quả xét nghiệm
- C. Phối hợp cả A và B
- D. Đã nhập viện ≥ 48 giờ
- E. Bệnh cảnh lâm sàng nặng lên

Câu 28. Áp xe não sau chấn thương sọ não hoặc biến chứng sau phẫu thuật sọ não thường là một nhiễm trùng hỗn hợp (mixinfection) do:

- A. Tụ cầu và vi khuẩn Gram - âm
- B. Tụ cầu, trực khuẩn Gram - âm và vi khuẩn kỵ khí
- C. Phế cầu, Haemophilus và E. coli
- D. Phế cầu, Haemophilus và Neisseria

Câu 29. Trong các trực khuẩn Gram - âm thường gây nhiễm trùng sau phẫu thuật đường tiêu hoá, vi khuẩn nào là kỵ khí?

- A. Bacteroides
- B. Escherichia coli
- C. Enterobacter
- D. Proteus
- E. Klebsiella

Câu 30. Trong những phát biểu sau về cầu khuẩn kỵ khí (CKKK) gây bệnh, tổ hợp nào là đúng nhất?

- 1. CKKK thuộc vi hệ bình thường ở người
 - 2. CKKK gây bệnh thường gặp bao gồm cả Gram - âm và Gram - dương
 - 3. Peptococci và Peptostreptococci là CKKK
 - 4. CKKK có nhiều ở âm đạo
 - 5. CKKK có thể phối hợp với các vi khuẩn ưa và kỵ khí khác gây nhiễm khuẩn huyết hậu sản
- A. Tổ hợp 1, 2, 3, 4 và 5 đúng
 - B. Tổ hợp 1, 2, 4 và 5 đúng
 - C. Tổ hợp 1, 3, 4 và 5 đúng
 - D. Tổ hợp 1, 2, 3 và 5 đúng
 - E. Tổ hợp 2, 3, 4 và 5 đúng

Câu 31. Một cháu bé 7 tuổi bị nhiễm trùng vết thương mô mềm nhẹ; cấy mủ cho kết quả là tụ cầu vàng và kháng sinh đồ cho kết quả nhạy cảm với:

- A. Tetracyclin
- B. Oxacilin
- C. Ciprofloxacin
- D. Cloramphenicol
- E. Cefotaxim

Chọn KS nào là tốt nhất, biết rằng cháu bé không bị dị ứng với 5 KS trên.

- Câu 32.** Dùng kháng sinh nhiều lần và không đủ liều lượng sẽ làm cho:
- A. Một vài tế bào vi khuẩn đề kháng được chọn lọc, giữ lại
 - B. Một số tế bào vi khuẩn đột biến do cảm ứng
 - C. Một số tế bào vi khuẩn nhận được gen đề kháng
 - D. Cả A và B
 - E. Cả A, B và C
- Câu 33.** Một cephalosporin có tác dụng tốt nhất trên trực khuẩn mủ xanh là:
- A. Cefuroxim
 - B. Ceftazidim
 - C. Cefradin
 - D. Cefotaxim
 - E. Cephalothin
- Câu 34.** Dùng kháng sinh hợp lý là:
- A. Chọn kháng sinh có phổ tác dụng chọn lọc trên vi khuẩn gây bệnh
 - B. Chọn kháng sinh khuếch tán tốt nhất đến ổ nhiễm khuẩn
 - C. Phối hợp kháng sinh ngay từ đầu
 - D. Cả A và B đúng
 - E. Cả A, B và C đúng
- Câu 35.** Nếu tụ cầu vàng kháng Methicilin (MRSA) thì kháng sinh đặc trị tốt nhất cho nó là:
- A. Vancomycin
 - B. Cephalothin
 - C. Cefotaxim
 - D. Ceftazidim
 - E. Polymyxin
- Câu 36.** Penicilin nào không bị penicilinase phân huỷ?
- A. Penicilin G
 - B. Penicilin V
 - C. Oxacilin
 - D. Ampicilin
 - E. Amoxicilin
- Câu 37.** Chất ức chế beta-lactamase (ví dụ acid clavulanic) có đặc điểm:
- A. Có tác dụng kháng khuẩn như penicilin
 - B. Có tác dụng kháng khuẩn như cephalosporin
 - C. Phối hợp với penicilin để làm bền vững tác dụng
 - D. Phối hợp với penicilin làm tăng phổ kháng khuẩn
 - E. Phối hợp với penicilin để làm tăng khả năng thấm vào mô.
- Câu 38.** Những kháng sinh có tác dụng tốt trên vi khuẩn kỵ khí là:
- A. Nhóm penicilin và cephalosporin
 - B. Nhóm lincomycin và clindamycin

- C. Nhóm aminoglycosid
- D. Cả 3 nhóm A, B và C
- E. Chỉ 2 nhóm A và B

Câu 39. Vi khuẩn trong bệnh viện đề kháng kháng sinh cao hơn vi khuẩn ở ngoài cộng đồng, vì:

- A. Vi khuẩn luôn được tiếp xúc với kháng sinh
- B. Vi khuẩn đề kháng lây lan từ bệnh nhân nọ sang bệnh nhân kia
- C. Vi khuẩn đề kháng lan truyền qua các dụng cụ thăm khám hoặc phương tiện điều trị (ví dụ máy thở...)
- D. Cả A và B đúng
- E. Cả A, B và C đều đúng

Câu 40. Vì sao điều trị bệnh nhiễm khuẩn bằng kháng sinh có thể bị thất bại?

1. Vì bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch hoặc dùng thuốc ức chế miễn dịch
 2. Vì thuốc giả hoặc kém chất lượng
 3. Vì chọn sai thuốc (sai phổ tác dụng trên vi khuẩn gây bệnh)
 4. Vì tuân hoàn ứ trệ nên kháng sinh không tới được ổ viêm
 5. Vì kháng sinh không thấm tới được ổ viêm
 6. Vì vi khuẩn có gen kháng kháng sinh
- A. Các lý do 1, 2, 3, 4, 5, 6 đều đúng
 - B. Các lý do 2, 3, 4, 5, 6 đúng
 - C. Các lý do 2, 3, 4, 6 đúng
 - D. Các lý do 1, 2, 3, 6 đúng

Điền vào chỗ trống những từ hoặc cụm từ thích hợp

Câu 41. Những quần thể vi sinh vật tồn tại trên da và niêm mạc các hốc tự nhiên (ví dụ họng, âm đạo) của cơ thể người bình thường gọi là *bình thường*

Câu 42. Nguồn gốc các căn nguyên gây nhiễm khuẩn bệnh viện là từ bên ngoài (môi trường, dụng cụ thăm khám ...) hoặc từ chính người bệnh

Câu 43. Vi khuẩn hay gặp nhất gây viêm bàng quang (không biến chứng) mắc phải ở cộng đồng là

Câu 44. Acinetobacter - một trong những tác nhân nguy hiểm gây viêm phổi do thở máy là vi khuẩn Gram -.....

Câu 45. Các kháng sinh nhóm beta-lactam có tác dụng ức chế sinh tổng hợp của tế bào vi khuẩn.

Câu 46. Vi khuẩn đang từ nhạy cảm trở nên đề kháng với kháng sinh (đang từ không có trở thành có gen đề kháng) là sự đề kháng thật, đó là hệ quả của một biến cố

Câu 47. Dưới áp lực của kháng sinh, cá thể đề kháng được và phát triển thành dòng vi khuẩn đề kháng.

Câu 48. Nếu chỉ có một loài vi khuẩn là căn nguyên gây bệnh thì phối hợp kháng sinh là nhằm mục đích làm tăng khả năng

Câu hỏi mở:

Câu 49. Khoảng 50% các trường hợp nhiễm trùng đường hô hấp trên là do virus; thuốc kháng khuẩn không có tác dụng diệt virus nên không dùng để điều trị. Tuy vậy trong thực tế, không ít bác sĩ vẫn điều trị bằng kháng sinh. Ý kiến của Anh/Chị về việc này như thế nào? (Đúng hay không đúng ở điểm nào? Vì sao? Trình bày ngắn gọn mỗi ý kiến bằng một gạch đầu dòng)

Câu 50. Tại sao thực hiện đầy đủ và nghiêm chỉnh các biện pháp vệ sinh phòng chống nhiễm khuẩn bệnh viện lại là hành động thiết thực nhằm “sử dụng kháng sinh hợp lý”?

THỰC HÀNH

1. Vi hệ bình thường ở họng

- Lấy 1 tấm bông vô trùng quệt vào 2 bên hốc amidan
- Lăn đều tấm bông trên đĩa thạch
- Ủ ấm qua đêm
- Đếm số lượng khuẩn lạc và nhận dạng các loại khuẩn lạc

2. Vi sinh vật trong môi trường

2.1. Trong không khí

- Mở nắp đĩa thạch
- Để 15 phút trong phòng làm việc
- Ủ ấm qua đêm
- Đếm số lượng khuẩn lạc và nhận dạng các loại khuẩn lạc

2.2. Trong nước bể (vòi)

- Lấy 1 ml nước bể hoặc từ vòi nước
- Cho vào ống canh thang
- Ủ ấm qua đêm
- Nhận biết sự phát triển của vi sinh vật (đục môi trường)

3. Vai trò của khử trùng bàn tay

3.1. Vi sinh vật trên bàn tay chưa rửa

- Lấy 1 tấm bông vô trùng đã thấm ẩm dung dịch NaCl 0,9% vô trùng
- Lăn trên lòng bàn tay (cả mặt trong ngón tay)
- Lăn tấm bông trên đĩa thạch
- Ủ ấm qua đêm
- Đếm số lượng khuẩn lạc và nhận dạng các loại khuẩn lạc

3.2. Vi sinh vật trên bàn tay đã khử trùng

- Rửa tay bằng xà phòng; xoa cồn 80%, để khô
- Thực hiện các bước như 3.1.
- So sánh kết quả của 3.1. và 3.2. để rút ra kết luận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế - Ban tư vấn sử dụng kháng sinh, (1994), *Hướng dẫn sử dụng kháng sinh*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Bộ môn Vi sinh vật - Trường Đại học Y Hà Nội (2001), *Vi sinh y học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Knothe H. und G.M. Dette, (1984), *Antibiotika in der Klinik*. Aesopus Verlag.
4. Rueden H., Daschner F. và Gastmeier R. (Hersg.), (2000), *Krankenhauserkrankungen. Empfehlungen fuer das Hygienemanagement*. Springer Verlag Heidelberg Berlin NewYork.

BÀI 4

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thời gian: 5 tiết học (3 tiết lý thuyết, 2 tiết thực hành)

MỤC TIÊU

Sau khi tập huấn học viên trình bày được:

1. Khái niệm về tương tác thuốc với thuốc; tương tác thuốc với thức ăn và đồ uống. Khái niệm tương tác thuốc ngoài cơ thể (tương kỵ)
2. Nguyên tắc phối hợp thuốc nhằm:
 - Lợi dụng tương tác có lợi để tăng hiệu quả điều trị, giải độc thuốc
 - Tránh tương tác bất lợi.
3. Cách xử lý khi có tương tác thuốc.

NỘI DUNG

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác thuốc là một phản ứng giữa một thuốc với một tác nhân thứ hai (thuốc, thực phẩm, hoá chất khác). Phản ứng đó có thể xảy ra khi tiếp xúc với cơ thể hay hoàn toàn ở bên ngoài cơ thể khi bào chế, bảo quản, thử nghiệm hay chế biến các thuốc.

Một tương tác thuốc không nhất thiết nguy hiểm. Đôi khi chỉ cần chú ý thận trọng đặc biệt cũng đủ làm giảm nguy cơ (theo dõi điều trị về mặt sinh học, dùng liều thích hợp, phân bố các lần dùng thuốc, sự tự theo dõi của người bệnh, cung cấp thông tin cho người bệnh về tự dùng thuốc...).

1. BẢN CHẤT CỦA TƯƠNG TÁC THUỐC

1.1. Các tương tác dược động học

Đây là những tương tác xảy ra nhiều nhất. Nguy cơ tương tác xuất hiện kể từ lúc bệnh nhân dùng đồng thời hai thuốc hoặc nhiều hơn.

1.1.1. Tương tác ảnh hưởng đến hấp thu thuốc

Chúng thể hiện ở sự thay đổi tốc độ hấp thu thuốc ở đường tiêu hoá, và ở lượng thuốc được hấp thu. Như vậy đã có sự thay đổi một thông số dược động học, tức là sinh khả dụng của sản phẩm. Người ta thường thấy hiện tượng này ở những thuốc dùng theo đường uống. *Ta có thể tránh hiện tượng này bằng cách tuân thủ giữ một khoảng thời gian giữa các lần dùng thuốc.* Các tương tác này thường gây ra sự giảm tác dụng của thuốc.

Tương tác ảnh hưởng đến hấp thu thuốc qua đường tiêu hoá có thể có nhiều cơ chế:

Sự tạo thành những phức hợp khó hấp thu.

Ví dụ các tetracyclin tạo ra với canxi, nhôm, magnesi những phức chất không hấp thu được qua thành ruột - Như vậy cần tránh dùng đồng thời tetracyclin với các thuốc băng niêm mạc đường tiêu hoá có thành phần chủ yếu là nhôm, magnesi, canxi.

Ví dụ một chất nhựa như cholestyramin có mục đích là giữ cholesterol, lại có thể giữ nhiều thứ thuốc nếu dùng đồng thời (các chất chống đông dùng đường uống, các thuốc họ digital, các nội tiết tố tuyến giáp). Những chế phẩm có chứa muối sắt cũng gây tương tác bằng cách tạo ra những phức hợp với các chất kháng acid chứa các muối nhôm, canxi, và magnesi.

Hoà tan trong những chất lỏng không hấp thu được.

Ví dụ dầu vasolin dùng lâu dài có thể làm giảm rất nhiều sự hấp thu các vitamin tan trong dầu (A, D, E, K) - Cần cảnh giác ở những bệnh nhân dùng thuốc kháng vitamin K.

Sự thay đổi pH của dạ dày, ruột.

Ví dụ các thuốc kháng H₂ hay kháng acid có chứa muối nhôm, magnesi hay canxi có thể làm chậm lại hay làm giảm sự hấp thu một số hoạt chất như furosemid, indometacin, digoxin, isoniazid...

Do hiện tượng hấp phụ.

Ví dụ các chất Kaolin, nhôm pentasilicat, pectin, cyclamat có tác dụng hấp phụ một số thuốc (lincomycin, paracetamol, aspirin, acid nalidixic, nitrofurantoin, các thuốc chống đông đường uống...)

Sự thay đổi thời gian tiếp xúc giữa thuốc với niêm mạc do tác dụng trên nhu động của ruột.

Các chất kháng cholinergic, các chất kháng histamin có tính kháng cholinergic, các chất phong bế hạch, các chất từ thuốc phiện, acid acetylsalicylic làm chậm sự tháo sạch các chất qua dạ dày.

Sự thay đổi lưu lượng máu trong niêm mạc ruột.

Ví dụ các chất gây co mạch, dẫn mạch.

Tác dụng độc trên niêm mạc ruột, thậm chí phá huỷ các vi khuẩn ruột.

Hội chứng hấp thu kém, hoặc có thể cản trở các vi khuẩn sinh ra một chất cần thiết. Ví dụ như khi dùng tetracyclin trong một thời gian sẽ phá huỷ vi khuẩn ở ruột, ngăn cản sự tổng hợp vitamin K do vi khuẩn hoại sinh ở ruột (thay đổi đáp ứng của các thuốc kháng vitamin K).

Tốc độ và lượng thuốc hấp thu qua đường tiêu hoá tăng.

Ví dụ các thuốc kháng acid và penicilin G - Alcol ethylic và theophylin. Chất kiềm hoá và thuốc có tính base (cloroquin, imipramin, quinin, amphetamin).

Sự tái hấp thu thụ động qua ống thận

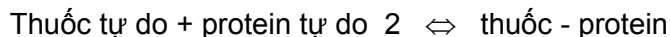
Những thuốc đã được lọc có thể tái hấp thu thụ động ở ống thận, đặc biệt ở những vùng xa của đơn vị thận. Cơ chế sử dụng ở đây là những cơ chế điều khiển trao đổi qua các màng sinh học. Nước tiểu lọc qua cầu thận và bài tiết qua ống thận gần được cô đặc do tái hấp thu nước. Hiện tượng này đóng vai trò quan trọng đối với những hoạt chất có thể ion hoá, do pH của nước tiểu dễ bị thay đổi. Vì vậy, những loại thuốc làm thay đổi pH của nước tiểu có thể là nguồn gốc của các tương tác thuốc.

Các thuốc dễ tan trong nước có trọng lượng phân tử cao không bị tái hấp thu và không gây tương tác ở khâu này. Trái lại các chất dễ tan trong mỡ có thể bị tái hấp thu. Đây là trường hợp các acid, base yếu dưới dạng không ion hoá.

Vì vậy, tăng pH của nước tiểu làm tăng tái hấp thu các base bằng cách làm giảm ion hoá. Ngược lại, giảm pH nước tiểu làm tăng tái hấp thu các acid. Cho nên, nửa đời của amphetamin tăng gấp đôi khi pH của nước tiểu chuyển từ 5 đến 8, còn độ thanh thải qua thận của quinidin bị giảm từ 1 đến 10 khi pH chuyển từ 6 đến 7,5. Thải trừ của phenobarbital tăng khi dùng natri bicarbonat (điều trị kinh điển nhiễm độc barbituric).

1.1.2. Tương tác ảnh hưởng đến phân bố thuốc do cạnh tranh với thuốc về các điểm gắn kết với protein của huyết tương và của mô

Trong giai đoạn dược động học có nguy cơ tương tác một khi thuốc đã được hấp thu vào máu. Nhưng có nhiều thuốc liên kết với protein huyết tương, đặc biệt với albumin. Sự gắn thuốc vào protein là một quá trình cân bằng thuận nghịch, tương tự một enzym với một cơ chất, trừ khi phức hợp không phân huỷ để tạo ra một chất mới. Sự gắn với protein này tuân theo định luật tác dụng khối lượng.



Ái lực của thuốc đối với protein được biểu thị bằng hằng số kết hợp K_a

Hằng số này được định nghĩa là :

$$K_a = \frac{K_1}{K_2}$$

Trong đó K_1 và K_2 là các hằng số tốc độ của phản ứng kết hợp và phân ly của phức hợp thuốc - protein.

Mặc dù là sự liên kết với albumin ít tính chọn lọc hơn nhiều so với liên kết với các globulin khác nhau, nhưng một số thuốc (có tính acid) thể hiện những liên kết tương đối đặc hiệu với một số giới hạn các vị trí trên phân tử albumin đến mức những vị trí này có thể bão hoà ở những nồng độ điều trị trong máu.

Ngoài ra một số phân tử có khối lượng phân tử thấp, có thể làm rối loạn khả năng liên kết mà không cần tham gia cạnh tranh ở các vị trí liên kết chung, nhưng bằng cách làm thay đổi cấu hình không gian của protein (hiện tượng dị lập thể). Phần thuốc liên kết có vai trò như một kho dự trữ để thay mới phần thuốc tự do; nhưng cần ghi nhớ là phần liên kết đó không được phân bố trong cơ thể, không bị chuyển hoá và thải trừ.

Dựa trên các yếu tố nào để dự đoán các nguy cơ cạnh tranh này và hậu quả thế nào?

Các thuốc chịu một sự biến đổi sinh học mạnh mẽ và kéo dài. Chúng phải liên kết với protein huyết tương tỷ lệ rất cao (trên 85%), ở đây số lượng vị trí liên kết có vai trò quan trọng, và ta cần phải xác định hằng số ái lực (kết hợp), bản chất của sự liên kết, số lượng vị trí liên kết. Chúng phải có một thể tích phân bố nhỏ để sự tăng phần tự do có được ý nghĩa lâm sàng. Ví dụ như các thuốc chống trầm cảm ba vòng, mặc dù liên kết mạnh với các protein huyết tương, nhưng có một thể tích phân bố lớn trong mô, nên không gây ra những tương tác kiểu này trên lâm sàng. Chúng phải có nồng độ trong huyết tương cao (do dùng liều cao hay do thể tích phân bố nhỏ), và thải trừ chậm; có tính chất acid và được dùng với liều cao. Tuổi tác (trẻ mới sinh và người cao tuổi), sự thiếu dinh dưỡng, suy gan, thận đều làm thay đổi một cách đáng kể về tỷ lệ gắn với protein.

Tác dụng này chỉ thấy rõ đối với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp; với các thuốc này, sự giải phóng một phần thuốc gắn với protein huyết tương có thể được phát hiện qua các hiện tượng độc hoặc quá liều (nguy cơ xuất huyết với những thuốc chống đông máu, nguy cơ hạ đường huyết với những sulfamid chống đái tháo đường dùng đường uống).

Những hậu quả tức thì của sự giải phóng một phần thuốc hoạt động và sự gắn một thuốc khác vào protein huyết tương, đáp ứng những điều kiện nói trên, có thể như sau:

- Tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh phần hoạt động của thuốc bị đẩy ra.
- Tăng thải trừ thuốc bị đẩy ra do lọc qua cầu thận.
- Tăng tác dụng dược lý của thuốc tại các thụ thể nhạy cảm

1.1.3. Tương tác do kích thích cảm ứng sự biến đổi trong chuyển hoá các thuốc

Khi một thuốc được hấp thu có thể được thải trừ nguyên vẹn không bị biến đổi, hoặc bị những biến đổi sinh học trước khi bị thải trừ (các chất chuyển hoá tạo thành có thể có

hoạt tính hoặc không có hoạt tính), cuối cùng có thể liên hợp với chất khác mà không bị biến đổi trước khi bị thải trừ.

Người ta chia những biến đổi sinh học thành hai giai đoạn: giai đoạn thứ nhất là giai đoạn chuyển hoá, bao gồm những phản ứng oxy hoá, khử, thủy phân, khử carboxyl; giai đoạn thứ hai gọi là giai đoạn liên hợp, mà thực chất là phản ứng giữa thuốc hoặc chất chuyển hoá của nó với một cơ chất nội sinh, thường là một dẫn chất của glucid, một hợp chất amin, hay là sulfat vô cơ. Giai đoạn thứ hai hầu như bao giờ cũng dẫn đến mất hoạt tính.

Giai đoạn chuyển hoá có bốn loại phản ứng

Phản ứng oxy hoá

Là loại phản ứng hay gặp nhất. Sự oxy hoá ở microsom được các enzym của microsom gan xúc tác. Chúng đòi hỏi sự có mặt của NADPH và cytochrom P₄₅₀

- Sự oxy hoá một chuỗi cacbon mạch thẳng, tiến hành hoặc ở cacbon cuối cùng với sự tạo thành một acid, hoặc ở cacbon ngay sát cacbon cuối với sự tạo thành một rượu.
- Sự N - oxy hoá - khử amin
- Sự khử cacboxyl

Phản ứng khử

- Sự khử nitro
- Sự khử azo
- Sự khử các aldehyt thành rượu bậc 1

Phản ứng thủy phân

Ví dụ huyết tương của người có chứa các enzym như esterasa, không đặc hiệu, chúng thủy phân các thuốc như procain và succinyl cholin (cholin esterase)

Phản ứng khử cacboxyl

Ví dụ về chất L - dopa nói lên tầm quan trọng của vấn đề này. Dùng đường uống, nó bị biến đổi thành chất dopamin có tác dụng gây nôn, phần lớn là do các enzym nằm ở niêm mạc dạ dày tá tràng, và không qua được hàng rào tiêu hoá.

Giai đoạn liên hợp Sự liên hợp của các thuốc hay của các chất chuyển hoá của chúng - Giai đoạn liên hợp cũng như giai đoạn trên, sẽ dẫn đến các chất dễ tan trong nước hơn, như vậy dễ bị thải trừ hơn. Tuy nhiên, khác với giai đoạn thứ nhất, sự liên hợp bao giờ cũng dẫn đến sự bất hoạt của các chất bị liên hợp.

Liên hợp với glyocol

Đây là acid amin chính được dùng để liên hợp với các acid có nhân thơm và một số acid mạch thẳng. Ngoài glyocol, phản ứng liên hợp này còn cần sự có mặt của CoE A và của glyocol N - acetylase. Sự liên hợp với acid glycuronic chủ yếu với các gốc tan trong nước hoặc cacboxyl.

Sự liên hợp sulfo: xảy ra ở một số rượu và phenol.

Phản ứng methyl hoá

Nguồn sinh ra nhóm methyl là chất S-adenosyl methionin mà nhóm methyl có hoạt tính được chuyển cho chất nhận nhờ enzym methyl transferase.

Phản ứng acetyl hoá

Sự acetyl hoá các amin bậc 1 có nhân thơm là phản ứng quan trọng nhất trong việc làm bất hoạt các thuốc - Nó cần sự có mặt của CoE - A, một amin của N - acetyl transferase, ví dụ isoniazid.

Các yếu tố có khả năng làm thay đổi tốc độ những biến đổi sinh học

Ta cần phân biệt những yếu tố nội sinh và yếu tố ngoại sinh

Các yếu tố nội sinh Loài, tuổi, trạng thái bệnh lý, giới tính, cấu tạo gen (ví dụ: thiếu hụt G₆PD ở một số quần thể kéo theo sự thiếu máu tan huyết).

Các yếu tố ngoại sinh

Chúng có liên quan đến các thuốc, có thể kể: liều dùng, ảnh hưởng của phối hợp với một thuốc khác. Như vậy, những phản ứng biến đổi sinh học các thuốc chia làm hai loại:

- Các phản ứng của giai đoạn 1 (sự tạo nên hay sự thay đổi các nhóm chức) và các phản ứng của giai đoạn 2 (sự liên hợp).
- Đa số các hiện tượng cảm ứng và ức chế men được biết cho đến nay là những phản ứng oxy hoá và phản ứng gắn oxy, do các mono oxygenase có cytochrom P450 và những phản ứng liên hợp với acid glucuronic thực hiện.
- Những phản ứng hydroxyl hoá và gắn oxy thực hiện do các cytochrom P450 cần một chu trình enzym phức tạp - Cứ một chu trình, các cytochrom P450 đòi hỏi một phân tử oxy và hai điện tử do các chuỗi chuyển vận điện tử khác nhau cung cấp. Các chất cảm ứng và các chất ức chế enzym tác dụng một cách khác nhau trên cytochrom P450 và các enzym chuyển vận điện tử.
- Tác dụng cảm ứng như được tăng cường nhờ sự giảm tốc độ phân huỷ của enzym. Do có rất nhiều enzym tham gia trong chuyển hoá các thuốc, ta có thể chờ đợi là mỗi enzym có các cách cảm ứng khác nhau.

Có thể phân loại các chất cảm ứng làm ba nhóm:

- Chất đại diện quen thuộc nhất là phenobarbital. Trong nhóm này còn có những thuốc khác và các chất diệt côn trùng.
- Nhóm hydrocacbon thơm đa vòng (benzo (a) pyren và methyl cholantren) có trong khói thuốc lá.
- Nhóm steroid gây đồng hoá, chưa xác định đặc điểm rõ nét.

Có thể còn có những nhóm khác còn chưa biết. Ví dụ cơ chế cảm ứng của ethanol vẫn chưa rõ nguyên nhân.

Những đặc tính của một thuốc cảm ứng enzym

Sự cảm ứng enzym tế bào gan là một quá trình không đặc hiệu. Quá trình này đòi hỏi một thời gian để hình thành, thời gian này thay đổi tùy theo chất cảm ứng, *từ vài ngày đến vài tuần lễ, và tác dụng cảm ứng còn kéo dài một thời gian sau khi ngừng dùng chất cảm ứng*. Các chất cảm ứng enzym thường là những thuốc tan trong mỡ, có nửa đời trong huyết tương dài, và sự thải trừ tương đối chậm. Chúng thường liên kết mạnh với protein, và tập trung nhiều ở gan.

Hậu quả của sự cảm ứng enzym thường thể hiện qua giảm tác dụng điều trị hoặc giảm độc tính của thuốc được cảm ứng, trừ trường hợp là nếu kết quả của cảm ứng enzym lại dẫn đến các chất chuyển hoá có hoạt tính cao hơn hoặc độc hơn.

Ví dụ trường hợp điều trị động kinh bằng phenobarbital phối hợp với diphenylhydantoin, chất sau sẽ bị chuyển hoá nhanh hơn bình thường, kéo theo là nồng độ của nó trong huyết tương sẽ thấp hơn, do đó có nguy cơ không hiệu quả. Cần thiết phải hiệu chỉnh lại liều lượng. Một bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng vitamin K và dùng đều đặn

các barbituric, khi ngừng dùng barbituric phải giảm liều các thuốc kháng vitamin K (loại bỏ cảm ứng enzym) vài ngày sau đó.

Cuối cùng trong y văn đã mô tả nhiều ca có thai ở phụ nữ đang dùng viên thuốc tránh thai (nhất là với loại liều thấp) và dùng thường xuyên phenobarbital (phụ nữ động kinh hoặc mất ngủ) hay rifampicin (điều trị lao) - Sự cảm ứng enzym gây ra bởi các thuốc trên làm tăng dị hoá các steroid tránh thai, nên không đạt được một nồng độ đủ để ức chế quá trình rụng trứng.

Ví dụ về các tác dụng có lợi của sự cảm ứng enzym:

Điều trị vàng da do bilirubin không liên hợp bằng phenobarbital (kích thích glycuronyl-transferase, enzym đảm nhiệm liên hợp bilirubin).

Điều trị một số hội chứng thể hiện ở sự tăng tiết hormon bằng các chất cảm ứng enzym như: diphenylhydantoin, phenobarbital và OP'DDD (chất chuyển hoá của DDT) đã được dùng trong điều trị hội chứng Cushing thượng thận và trong trạng thái tăng vitamin D.

Điều trị nhiễm độc digital (digitoxin) bằng spironolacton. Thuốc này tác dụng thông qua cảm ứng enzym, chứ không qua thay đổi nồng độ kali trong máu.

Những chất cảm ứng enzym chính: Barbituric (đặc biệt là phenobarbital) glutethimid, thuốc chống co giật (diphenylhydantoin), kháng sinh (rifampicin), steroid (spironolacton, thuốc tăng đồng hoá), ethanol, hydrocacbon thơm đa vòng (đặc biệt benzo (a) pyren, methyl-3-cholanthren), thuốc diệt côn trùng có clo (DDT).

Sự ức chế enzym

Cơ chế này cũng phức tạp không kém cơ chế cảm ứng. Sự ức chế có thể không chọn lọc, do hiện tượng độc với gan (Ví dụ carbon tetrachlorid) hoặc do giảm tổng hợp enzym gan.

Những ức chế hay gặp nhất thường xảy ra ở các monooxygenase và đặc biệt ở một số cytochrom P₄₅₀ (Ví dụ IMAO)

Sự ức chế có thể cạnh tranh, không cạnh tranh, thậm chí hỗn hợp. Trên thực tế tất cả còn cần tìm hiểu tiếp. Vấn đề càng trở nên phức tạp khi người ta biết là một số sản phẩm của chuyển hoá, đặc biệt các chất chuyển hoá hydroxyl hoá, có tác dụng ức chế biến đổi sinh học của chất mẹ hoặc một số cơ chất khác. Như vậy, sự ức chế enzym dẫn đến tăng cường tác dụng của thuốc bị ức chế, thể hiện ở tăng nửa đời của thuốc trong huyết tương, và (hoặc) tăng độc tính.

Cimetidin là một chất ức chế đáng quan tâm, thuốc này làm tăng thời gian tác dụng của diazepam do kéo dài nửa đời và giảm độ thanh thải. Cimetidin ức chế hoạt tính của microsom, hoạt tính này chi phối các phản ứng khử alkyl và hydroxyl hoá các benzodiazepin như diazepam, chlordiazepoxid, di-kali chlorazepat, prazepam và medazepam. Trái lại, các benzodiazepin khác như oxazepam hay lorazepam do liên hợp với acid glycuronic (hiện tượng này không chịu sự kiểm soát của microsom gan) nên hoạt tính của chúng không bị thay đổi khi dùng đồng thời với cimetidin. Cũng như vậy, cimetidin làm tăng nồng độ của phenylhydantoin, theophylin, carbamazepin trong huyết tương. ***Do các thuốc này có phạm vi điều trị hẹp nên cần theo dõi cẩn thận những phối hợp này, hoặc nên tránh.***

Cần ghi nhớ:

- Sự ức chế enzym là một hiện tượng xảy ra sớm hơn nhiều so với sự cảm ứng enzym.
- Sự ức chế enzym có thể xảy ra không chỉ ở tế bào gan, mà còn cả ở ruột.
- Cùng một thuốc có thể có tác dụng cảm ứng hoặc ức chế enzym tùy theo liều lượng dùng và thời gian điều trị (ví dụ rượu)
- Sự ức chế enzym có thể đặc hiệu.

Chất neostigmin ức chế các cholinesterase huyết tương, nên cho phép loại bỏ tác dụng của các cura không khử cực. Những chất ức chế monoamin - oxydase (IMAO) tương tác với nhiều chất như các chất giống thần kinh giao cảm, các thuốc giảm đau kiểu morphin, các barbituric. Các thuốc giảm đau kiểu morphin làm tuỷ thượng thận giải phóng catecholamin vào tuần hoàn. Như vậy nguy cơ cơn tăng huyết áp tăng lên, vì catecholamin trong tuần hoàn không bị enzym MAO phá huỷ sẽ tác động trên những thụ thể alpha không bị kích thích (phong bế bởi các IMAO).

Một số chất ức chế chuyển hoá thuốc: Rượu, ở liều rất cao hay ở liều thấp hơn nhưng dùng dài ngày có tác dụng như chất cảm ứng enzym. Cloramphenicol, các estrogen, các chất estro - progestogen dùng đường uống, diltiazem, disulfiram, cimetidin (và ở mức độ thấp hơn là ranitidin) valproat, erythromycin, T.A.O, isoniazid, verapamil, các thuốc kháng nấm azol.

1.1.4. Tương tác do cạnh tranh ở khâu thải trừ thuốc (thải trừ qua thận và mật)

Lượng thuốc thấy trong nước tiểu tùy thuộc vào cường độ của ba cơ chế thải trừ của thận: lọc qua cầu thận, bài tiết tích cực ở ống thận và tái hấp thu thụ động ở ống thận.

- Sự lọc qua cầu thận: Chỉ có phần thuốc tự do là được lọc qua cầu thận; Hơn nữa, tất cả các thuốc có khả năng làm tăng lưu lượng máu qua cầu thận đều làm cho sự thải trừ các chất khác được dễ dàng hơn.
- Sự bài tiết tích cực ở ống thận: ở ống lượn gần, một số thuốc chuyển từ máu vào nước tiểu ngược với gradien nồng độ. Sự chuyển đó thực hiện được là nhờ một cơ chế tích cực có tiêu thụ năng lượng. Quá trình bài tiết này sử dụng những phân tử vận chuyển nằm trong màng tế bào ống thận.

Người ta phân biệt hai hệ vận chuyển qua màng: Một hệ chịu trách nhiệm thải trừ các thuốc acid, hệ thứ hai thải trừ các thuốc base.

Khi có mặt hai thuốc cùng nhóm, chúng có thể cạnh tranh nhau ở vị trí vận chuyển, thể hiện là sự đào thải chúng bị chậm lại. Hiện tượng này có lợi là duy trì nồng độ thuốc cao trong huyết tương nhưng cũng có thể dẫn đến quá liều.

Như chất probenecid, một sulfamid bài acid uric niệu, trước kia đã được dùng do tác dụng ức chế thải trừ penicilin, có nhược điểm giữ lại nhiều thuốc có tính acid (ví dụ indometacin). Cũng như vậy, phối hợp dicoumarol với một sulfamid chống đái tháo đường (clorpropamid) làm giảm bài tiết tích cực chất này, đến mức có thể gây tai biến do hạ đường huyết nếu không chú ý giảm bớt liều lượng. Hiện tượng này cũng đã được phát hiện với các thuốc chống viêm như acid acetylsalicylic, indometacin, phenylbutazon, oxyphenylbutazon và những thuốc lợi tiểu thiazid.

1.2. Tương tác dược lực học

Những tương tác dược lực học có thể xảy ra: do sự thay đổi tương tác giữa vị trí liên kết và hoạt chất, hoặc do sự liên kết giữa một chất thứ hai với một vị trí khác, gây ra một tác dụng làm khuếch đại hoặc ngăn cản tương tác giữa vị trí liên kết với hoạt chất đầu.

Có hai đặc điểm phải quan tâm:

- **Ái lực:** tương ứng với mức độ dễ dàng mà hoạt chất gắn với thụ thể.
- **Hoạt tính nội tại:** tương ứng với số thụ thể cần được gắn với hoạt chất để thể hiện tác dụng dược lý (kích thích).

Hai thông số trên là những biến số độc lập. Nói một cách đơn giản, tương tác có thể xảy ra ở cùng một thụ thể, gây ra một cơ chế cạnh tranh và ở các thụ thể khác trên cùng một cơ quan. Dù thế nào hậu quả của tương tác là một tác dụng hiệp đồng hay đối kháng.

Các loại thay đổi tương tác giữa vị trí hoạt động - thuốc

1.2.1. Cạnh tranh liên kết

Cả hai chất đều gắn trên cùng những vị trí được lý. Hai chất có trong cơ thể đối kháng nhau và triệt tiêu các hiệu quả của nhau. Như vậy là có sự đối kháng cạnh tranh, cần đến khái niệm thụ thể được lý. Ví dụ như atropin hay các chất chẹn beta, chúng phong bế sự liên kết của các chất có hoạt tính như acetylcholin hay adrenalin.

Trong thực tế hàng ngày, sự phối hợp một chất đối kháng không hay gặp, trừ trong độc chất học nhằm loại bỏ các tác dụng độc của một trong các sản phẩm (thuốc giải độc). Tuy nhiên những dự báo không phải quá đơn giản như vậy, do tất cả các thụ thể còn chưa xác định được hết, và có nhiều chất là chủ vận hoặc đối kháng chưa được biết, do đó có thể xảy ra hiện tượng tăng cường tác dụng hoặc đối kháng còn chưa biết. Đó là trường hợp hoạt tính kháng cholinergic của một số thuốc kháng histamin, hoặc trường hợp ái lực giữa butyrophenon với thụ thể của morphin mới được phát hiện gần đây.

Ví dụ tác dụng cộng hợp và tăng cường tác dụng

- Tác dụng của các thuốc ngủ được tăng cường do ethanol, các thuốc họ thuốc phiện, các thuốc an thần, một số thuốc kháng histamin.
- Tác dụng kháng cholinergic cộng hợp giữa các thuốc chống co thắt, một số thuốc kháng histamin, thuốc chống trầm cảm.
- Tác dụng của các thuốc chống tăng huyết áp đôi khi được tăng cường do các thuốc lợi tiểu, các thuốc tê, mê, thuốc an thần.
- Cộng tác dụng hay hiệp đồng giữa hai kháng sinh diệt khuẩn: penicilin, cephalosporin, aminosid, polymyxin.
- Tác dụng cộng hay hiệp đồng giữa hai chất kìm khuẩn: tetracyclin, cloramphenicol, erythromycin, sulfamid.

Ví dụ về đối kháng sinh lý:

- ức chế các sulfamid do acid p.aminobenzoic và một số dẫn chất (như thuốc tê).
- Tương tác giữa vitamin K với các thuốc uống chống đông.
- Tương tác giữa các thuốc ức chế cholinesterase và các thuốc loại curar.
- Tương tác giữa các thuốc chống trầm cảm ba vòng (imipramin, amitryptilin) với các thuốc hạ huyết áp dẫn chất của guanidin (guanethidin, debrisoquin).

1.2.2. Sự thay đổi vị trí liên kết

Một trong hai chất làm thay đổi vị trí liên kết của chất kia, chính do vậy mà warfarin có tác dụng tăng lên khi phối hợp với thyroxin. Chất thyroxin đã làm tăng ái lực của vị trí liên kết với chất chống đông .

1.2.3. Những sự thay đổi về đáp ứng sau khi có tương tác giữa vị trí hoạt động thuốc

Nói chung đó là nhờ sự phong bế các enzyme chịu trách nhiệm về sự chuyển hoá ở vị trí hoạt động. Ví dụ các thuốc lợi tiểu, amphotericin B (đường tiêm), các corticoid, các chất nhuận tràng kích thích, nhờ một cơ chế làm mất kali, có thể tăng cường đáp ứng với các heterosid trợ tim bằng cách làm sợi cơ tim nhạy cảm với sự ức chế ATPase phụ thuộc Na^+/K^+ .

1.3. Các tương kỵ lý, hóa học

Đây là những tương tác xảy ra, không phải *in vivo* trong cơ thể người bệnh, mà là *in vitro* trước khi người bệnh dùng thuốc. Tương tác xảy ra giữa hai hay nhiều chất khi phối hợp với nhau, giữa chất chứa - dụng cụ chứa, giữa các thuốc với các chất mang. *Sự tương kỵ vật lý dẫn tới một sự thay đổi thấy được bằng mắt - Sự tương kỵ hóa học không gây ra những thay đổi nhìn thấy được.* Có rất nhiều cơ chế của các tương kỵ lý hoá học.

- Dung môi gây bất hoạt ví dụ như do pH: pH acid của các dung dịch glucose gây bất hoạt các beta-lactam và cephalosporin; có khi chỉ do tính ít bền vững của một số thuốc trong môi trường nước (ví dụ penicilin).
- Tương tác trực tiếp giữa hai thứ thuốc: Dẫn đến sự bất hoạt, có hoặc không kèm theo kết tủa nhìn thấy được.
 - + Không có kết tủa → Ví dụ penicilin + aminoglycosid.
 - + Có kết tủa, nếu có thay đổi độ phân cực → Ví dụ tetracyclin + dung dịch muối canxi (tạo phức).
- Tương tác trực tiếp giữa nhóm acid và nhóm base. Ví dụ protamin (base) - héparin.
- Bất hoạt do một chất bảo quản dung dịch thuốc. Ví dụ bisulfit - penicilin.
- Sự bất hoạt do thuốc bị gắn vào một chất khác. Ví dụ dịch thủy phân các acid amin và các thuốc họ digital, tetracyclin, các barbituric... Không bao giờ được cho thêm thuốc vào dung dịch dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa.
- Bất hoạt do oxi hoá do ánh sáng, gây ra bởi một số chất có tính khử. Ví dụ riboflavin - tetracyclin (xem danh mục các thứ thuốc cần bảo quản trong điều kiện tối). Hiện nay có thể tìm được những bình đựng dịch truyền, các ống dẫn cần ánh sáng, cho phép tiến hành tiêm truyền trong thời gian khá dài. Ví dụ một số thuốc chống giãn phân.
- Bất hoạt do bảo quản ở nhiệt độ xung quanh. Ví dụ dịch thủy phân các acid amin, các nội tiết tố, các vacxin, các protein (xem danh mục các thuốc cần bảo quản ở lạnh).
- Bất hoạt do thuốc bị hấp phụ hoặc hấp thụ trên bình bằng thủy tinh hay chất dẻo. Vấn đề này đã xuất hiện và được nghiên cứu chủ yếu với diazepam và trinitrin tiêm trên những ống Polyvinyl chlorid.

Người ta đã biết đến hiện tượng hấp phụ insulin trên các chai thủy tinh. Sự xuất hiện nhựa tổng hợp PVC (Polyvinyl chlorid), EVA (Ethylene vinyl acetat) để chế tạo dây truyền, các túi đựng thuốc tiêm truyền đã đẩy mạnh những nghiên cứu này, và các điều này cũng giải thích sự khác nhau về liều dùng ghi trong các tài liệu khác nhau, nhất là với trinitrin. Việc đưa ra dùng những bơm tiêm bằng polystyren đã buộc Bộ Y tế Pháp phải đưa ra các quy định là những dung dịch để tiêm dùng dung môi không phải là nước thì cấm dùng các bơm tiêm bằng chất dẻo, mà phải bằng thủy tinh. Việc sử dụng các bơm tiêm bằng polypropylen làm giảm thiểu nguy cơ này.

Tuy vậy, vấn đề tương kỵ đã phát triển rất mạnh cùng với sự xuất hiện những điểm tiêm thuốc vào những ống thông, những ống tiêm truyền, sự xuất hiện các chai bằng polyethylen không cho phép phát hiện bằng mắt các kết tủa hay vẩn đục, những ống đẩy của bơm tiêm, những bộ khung vòi chảy nhiều lõi, những bơm nhu động bằng chất dẻo.

Hiện tượng hấp phụ trên chất dẻo:

- Hiện tượng hấp thụ: Là hiện tượng cho một chất đi vào bên trong có phần giữ lại. Sự xâm nhập của hoạt chất vào trong chiều dày của chất dẻo là hiện tượng hấp thụ.
- Hiện tượng hấp phụ: Là hiện tượng giữ lại một chất (chất khí hay chất lỏng) ở lớp bề mặt của chất rắn. Như vậy, trong lần tiếp xúc đầu tiên giữa hoạt chất với bề mặt thành bình là xảy ra hiện tượng hấp phụ (như vậy đây là một hiện tượng bề mặt).
- Hiện tượng thấm: Là hiện tượng những phân tử của dung dịch đi qua thành bình chứa. Trong hấp phụ, động học xảy ra rất nhanh, và trạng thái cân bằng chóng thiết lập. Trái lại, trong hấp thụ, quá trình tiến hành lâu hơn nhiều (có thể đẩy nhanh hơn bằng cách tăng nhiệt độ). Ví dụ sự hấp phụ của heparin trên thủy tinh, hấp phụ

insulin trên PVC, polyethylen, polypropylen, và chất polyme ethylen - vinyl acetat (EVA), sự hấp phụ insulin trên thủy tinh.

Ví dụ sự hấp phụ và hấp thụ các dẫn chất nitro hoá trên PVC (nitro glycerin và isosorbid dinitrat).

Ví dụ sự hấp thụ diazepam trên PVC và trên cellulose propionat.

Không được quên những hiện tượng lý hoá học có thể xảy ra khi pha chế thuốc, khi thuốc ở khâu pít tông, ở khâu thực hiện tiêm truyền và khi dịch tiêm truyền chảy qua dây truyền.

2. PHÁT HIỆN - PHÂN TÍCH - QUẢN LÝ TƯƠNG TÁC

Ví dụ Bà B. 43 tuổi, viêm họng được chỉ định erythromycin 500mg x 2 viên/ 2 lần/ngày một viên mỗi lần buổi sáng và buổi chiều. Bệnh nhân kêu đau nửa đầu, và bác sỹ kê ergotamin tartrat 1mg x 1 viên/ngày

Giai đoạn 1 - Phát hiện: Có tương tác thuốc hay không?

Có giữa ergotamin tartrat, là một alcaloid của nấm cựa gà và một kháng sinh họ macrolid (erythromycin). Có nguy cơ gây thiếu máu cục bộ nặng có thể tiến triển đến hoại tử, hoại thư các chi dưới và tử vong. Ban đầu, đầu chi lạnh và dị cảm. Giai đoạn này ngắn, và tiến triển đến thiếu máu cục bộ cấp tính ở vùng đùi, kèm co thắt mạch mạnh và lan toả. Tuy vậy, có thể những vùng khác cũng bị như vậy: mạch máu não (liệt nửa người), mạch máu cơ tim (thiếu năng động mạch vành), lưỡi (hoại tử lưỡi), mạc treo ruột và mắt.

Giai đoạn 2 - Phân tích - bản chất là gì?

Đó là do erythromycin (nhóm macrolid) ức chế các enzyme của microsom chịu trách nhiệm về dị hoá ergotamin, dẫn đến nhiễm độc ergotamin. Thực vậy macrolid do làm giảm độ thanh thải ergotamin đã làm tăng nửa đời và gây tích lũy hoạt chất này.

Chú ý: Trong khi hiện tượng cảm ứng enzyme được thiết lập trong 15 đến 20 ngày, hiện tượng ức chế enzyme thể hiện ngay ngày đầu tiên điều trị. Đây không phải là sự cạnh tranh ở các vị trí thụ thể, mà là sự hình thành các phức hợp không có hoạt tính sinh học cytochrom - thuốc.

Giai đoạn 3 - Quản lý - phải xử trí thế nào?

- Đối với thầy thuốc: Phải thay đổi kháng sinh hoặc bỏ macrolid, và chỉ dùng Dalacine để chữa nhiễm khuẩn có thể do tụ cầu này.
- Đối với dược sĩ: Đứng trước một đơn thuốc như vậy, phải thông báo cho thầy thuốc về nguy cơ, để thầy thuốc thay đổi đơn thuốc vì phải tránh tương tác này.
- Bàn luận: Không phải tất cả các alcaloid của nấm cựa gà đều cho cùng tương tác này, mà chỉ có ergotamin và dihydroergotamin (chất dihydroergocornin và dihydroergocryptin có trong thành phần nhiều biệt dược) là trong y văn có ghi nhận khi phối hợp với một số macrolid sẽ dẫn đến nguy cơ thiếu máu cục bộ nặng.
- Đặc biệt nguy cơ này quan trọng đối với tri - acetyl oleandomycin, erythromycin. Đối với các macrolid khác (Josamycin, Midecamycin, Rovamycin...) nguy cơ này là hãn hữu.

Chú ý:

- Đầu tiên, thầy thuốc ghi đơn phải đảm bảo đơn không có các nguy cơ đã biết.
- Người dược sĩ cấp thuốc khi đọc đơn phải có trách nhiệm phát hiện các tương tác thuốc nguy hiểm.
- Người điều dưỡng phải nhận biết ở bệnh nhân những dấu hiệu lâm sàng của một hay nhiều tác dụng nguy hại; đảm bảo là đưa vào trong dịch tiêm truyền, trong bơm

tiêm những hoạt chất tương hợp về phương diện lý hoá. Cuối cùng, người bệnh có quyền đòi hỏi mọi sự đảm bảo an toàn khi dùng thuốc, và trong tương lai vấn đề trách nhiệm của các nhà chuyên môn có thể được đưa ra xem xét.

Khi kê đơn, cấp phát, cho người bệnh dùng thuốc luôn đặt ra các câu hỏi sau:

Câu 1: Có nguy cơ tương tác dược động học hay dược lực học?

Những tương tác về dược động học (tác dụng của cơ thể trên thuốc) nguồn gốc của hiện tượng này là sự thay đổi của một hoạt chất, gây ra bởi một thuốc khác về các mặt: số lượng và tốc độ hấp thu qua đường tiêu hoá, sự phân bố, sự chuyển hoá, sự thải trừ của hoạt chất.

Những tương tác về dược lực học (tác dụng của thuốc trên cơ thể) có thể là tương tác trực tiếp ở các thụ thể, hoặc là các tương tác gián tiếp. Hai thứ thuốc tác dụng trên các thụ thể khác nhau sẽ gây ra những tác dụng sinh lý có tác dụng làm nhiễu loạn (với nguy cơ ức chế, tăng cường, hay đối kháng).

Những tương tác trực tiếp không gặp ở trong cùng một đơn thuốc, vì hai thuốc mà có tác dụng trái ngược nhau trên cùng một thụ thể thì sẽ bất hợp lý nếu kê đơn cùng với nhau.

Những tương tác gián tiếp có thể hay gặp hơn. Hai thuốc tác dụng trên hai thụ thể khác nhau có thể gây ra các hiệu quả khác nhau, đó là trường hợp phối hợp thuốc lợi tiểu với digital. Thuốc lợi tiểu thải trừ ion kali, làm tăng nguy cơ độc tính của digital, do đó cần phải theo dõi chặt chẽ.

Tác dụng cuối cùng của loại tương tác này có thể hoặc là đối kháng, hoặc là tăng cường hiệu quả dược lý hoặc tăng độc tính. Các cơ chế sinh học của các tương tác này cũng nhiều như các cơ chế tác dụng của bản thân các thuốc.

Câu 2: Có thêm các tác dụng không mong muốn không?

Đứng trước một nguy cơ lớn do 1 thuốc làm tăng tác dụng không mong muốn của một thuốc khác, điều cần thiết là tránh kê đơn đồng thời và phát hai thuốc đó. Như vậy, cần thiết phải biết các tác dụng không mong muốn chính của các thuốc, như vậy đòi hỏi sự cảnh giác và phải cố gắng nhớ.

Câu 3: Trạng thái sinh lý, bệnh lý của bệnh nhân ra sao?

- Bệnh nhân có phải là người cao tuổi không? Nếu như vậy, sự chuyển hoá sẽ chậm hơn bình thường.
- Bệnh nhân có phải là người nghiện thuốc lá không? ở người nghiện thuốc lá, người ta đã chứng minh rằng sự chuyển hoá một số thuốc tăng nhanh (như phenacetin, antipyrin, theophyllin, imipramin, pentazocin...)
- Có tự uống thêm thuốc gì không? Thuốc gì?
- Tình hình dinh dưỡng của bệnh nhân như thế nào ?
- Có tình trạng rối loạn về nội tiết không? Ví dụ như bệnh nhân cường giáp, có nguy cơ chuyển hoá sinh học tăng nhanh.
- Bệnh nhân có mắc những bệnh về chuyển hoá, như đái tháo đường, thống phong, rối loạn chuyển hoá porphyrin?
- Có tình trạng suy thận, gan, hô hấp, tim mạch, tiêu hoá?
- Có trạng thái thần kinh - tâm thần (động kinh, Parkinson, trầm cảm...)?
- Có phải là một phụ nữ mang thai?

- Có phải là người nghiện rượu không? Người ta cần phân biệt rõ những tác dụng do một lần uống rượu duy nhất hay do nghiện rượu. Đột xuất uống một lần nhiều rượu cùng với các thuốc có thể gây ức chế chuyển hóa thuốc. Sự hoạt hóa các enzym biến đổi sinh học do uống rượu lặp lại nhiều lần có hậu quả trước tiên là tăng nhanh chuyển hóa của rượu. Và cũng theo cơ chế đó, mà nghiện rượu làm giảm nửa đời ($T_{1/2}$) của nhiều thứ thuốc.

Câu 4. Phải tính đến thời gian cho thuốc A và thời gian cho thuốc B

Ở khâu ức chế enzym hoặc chuyển dịch chỗ các protein, biết rõ thuốc được kê đơn vào lúc nào rất có ích (sự chênh lệch theo thời gian). Và việc dùng thuốc B có làm rối loạn một cân bằng đã đạt không (thời gian Quick, glucose máu ...). Cũng cần chú ý đến việc ngừng dùng thuốc. Những hiểu biết về thời gian dùng thuốc này cần thiết để quản lý các tương tác thuốc được tối ưu. Đó là chặng cuối cùng trước khi đưa ra những lời khuyên bệnh nhân.

Ví dụ:

- *Ca thứ nhất:* Bệnh nhân đã được điều trị với thuốc A, rồi thêm thuốc B.
- *Ca thứ hai:* Bệnh nhân đã được điều trị với thuốc B, rồi thêm thuốc A.
- *Ca thứ ba:* Bệnh nhân đã được điều trị lâu dài với các thuốc A và B.
- *Ca thứ tư:* Liệu pháp dùng các thuốc A và B đưa vào cùng một lúc.
- *Ca thứ năm:* Các thuốc A và B vẫn được sử dụng rất đều đặn, bỗng ngừng dùng thuốc A hay thuốc B một cách đột ngột.

Việc xác định chính xác trình tự thời gian dùng thuốc cho phép thiết lập hoặc tăng cường theo dõi lâm sàng, sinh học hoặc điện tâm đồ tùy theo cơ chế của tương tác (cảm ứng, ức chế, liên kết với protein, hấp thụ, thải trừ...). Nhưng cần chú ý, bệnh nhân vẫn có thể ở trạng thái cân bằng mặc dù có tương tác thuốc.

Trường hợp câu trả lời là có với một hay nhiều câu hỏi nói trên

Nếu có tương tác thuốc, cấp thiết phải tìm hiểu kiểu tương tác là dược lực học hay dược động học để nhanh chóng đánh giá nguy cơ.

Điều quan trọng là chỉ cần phát hiện những tương tác có ý nghĩa lâm sàng. Có rất nhiều tương tác dược động học, nhưng không phải là tất cả đều có ý nghĩa lâm sàng rõ ràng

3. ĐỀ PHÒNG CÁC NGUY CƠ TƯƠNG TÁC THUỐC.

Việc đề phòng các nguy cơ tương tác thuốc nhất thiết phải thông qua sự hiểu biết về dược lý học. Bác sĩ, dược sĩ cần kết hợp với nhau nhằm tránh cho bệnh nhân những nguy cơ vô ích.

3.1. Các trường hợp tương tác có thể xảy ra

- Tương tác không dự kiến trước được. Việc đăng ký các tương tác có ý nghĩa lâm sàng phải được tiến hành thông qua các trung tâm cảnh giác thuốc đã được các nhà thực hành cảnh báo (thầy thuốc, dược sĩ). Việc đăng ký phải thực hiện theo một phương pháp chính xác.
- Tương tác dự kiến trước được. Chúng ta đặt mình trong tình hình những hiểu biết đã được kiểm tra kỹ hiện nay (các tương tác dược động học hay tương tác dược lý học) và như vậy các cán bộ thực hành sẽ phải có trách nhiệm - Nhưng ta phải nhớ rằng tác dụng phụ có thể không xảy ra. Tất cả là ở vấn đề liều lượng, thời gian dùng thuốc, trình tự thời gian dùng các thuốc, số lần dùng thuốc và tính nhạy cảm với thuốc của mỗi cá thể. Nếu sau một lần dùng thuốc mà có nguy cơ thì cần nhớ là

trong gần như toàn bộ các trường hợp ta có thể khống chế, quản lý được nguy cơ này.

3.2. Những biện pháp đơn giản để dự phòng tương tác thuốc

Với bác sĩ kê đơn:

- Không phối hợp một lúc quá 5 thuốc, trừ trường hợp đặc biệt. Trình độ của thầy thuốc không được đo theo độ dài của đơn. Đây cũng là một vấn đề cần phải giáo dục dân chúng.
- Không phối hợp các thuốc khi lợi ích của sự phối hợp chưa được chứng minh. Phải hỏi bệnh nhân cần kể về những đơn thuốc mới được kê và những thuốc mà họ vẫn tự mình sử dụng thường xuyên (tự điều trị).
- Khi có nghi ngờ, thì kiểm tra lại qua máy tính hay qua sách mới nhất và vận dụng những thông tin thu được vào người bệnh.

Với dược sĩ lâm sàng, người phát thuốc:

- Thẩm định đơn thuốc để phát hiện và đánh giá các nguy cơ có tương tác thuốc, sau đó hoặc là quản lý đơn giản bằng những lời khuyên (dùng các thuốc cách nhau ít nhất hai giờ), hoặc là trao đổi với thầy thuốc để hỏi xem bác sĩ có ý thức được nguy cơ không?
- Hỏi bệnh nhân xem có tự điều trị bằng những thuốc gì không, hoặc là bệnh nhân có chữa theo nhiều thầy thuốc cùng kê đơn (thầy thuốc đa khoa, chuyên khoa, và người bệnh tự ý dùng lẫn lộn nhiều thuốc của các đơn khác nhau).

Việc quản lý hồ sơ của bệnh nhân trong trường hợp này là một trong những biện pháp tốt nhất. Khi có một chút nghi ngờ, tra cứu ngay tài liệu hay một ngân hàng dữ liệu trên máy tính để thông tin, hướng dẫn.

4. TRA CỨU TƯƠNG TÁC THUỐC

4.1. Sử dụng sách để tra tương tác thuốc

- Phần interaction của Vidal Pháp
- Phần interaction của Vidal Việt Nam
- Drug interactions (Ivan H Stockley, 2001)
- Drug interaction facts (David S. Tatro, PharmD, 2003)

4.2. Sử dụng phần mềm tra cứu

Nhanh, thuận lợi nhưng cần phải có máy vi tính. Có bốn phần mềm hay được sử dụng:

- Mims interaction (Tiếng Anh)
- Drug interaction facts (David S. Tatro, PharmD, 2003)
- Incompatex (Tiếng Pháp)
- Tương tác và các chú ý khi chỉ định thuốc (Tiếng Việt)

Trong phần mềm tra cứu tương tác thuốc được phân ra 4 mức độ (trừ fact):

- *Mức độ 1:* Cần theo dõi điều trị
- *Mức độ 2:* Cần theo dõi người bệnh

- **Mức độ 3:** Cần cân nhắc lợi, hại của sự phối hợp thuốc
- **Mức độ 4:** Phối hợp nguy hiểm

Trong phần mềm tiếng Việt và Incompatex (Tiếng Pháp) mức độ 4 được cảnh báo là tương tác phải cấm, “cấm” ở đây cũng chỉ mang tính tương đối, thực sự nếu dùng phối hợp xuất hiện tương tác tăng độc tính của 1 thuốc gây nguy hiểm cho người bệnh thì không dùng phối hợp thuốc này; Trong trường hợp người bệnh nặng không có thuốc điều trị khác thay thế thì vẫn có thể phối hợp.

TƯƠNG TÁC THUỐC VỚI THỨC ĂN VÀ ĐỒ UỐNG

1. TƯƠNG TÁC THUỐC VỚI THỨC ĂN

Tác động của thức ăn đến thuốc:

- Làm giảm hấp thu hoặc chậm hấp thu thuốc
- ảnh hưởng đến chuyển hoá thuốc
- Thay đổi bài xuất thuốc
- Làm thay đổi độc tính của thuốc

Thời điểm uống thuốc:

- Uống lúc no, thời gian thức ăn lưu lại dạ dày là 1 - 4h. Uống thuốc lúc dạ dày rỗng (lúc đói) với các thuốc dễ bị phá huỷ trong môi trường acid của dạ dày ví dụ digoxin, các thuốc giải phóng chậm để màng bao viên không bị môi trường acid phá huỷ ví dụ Aspirin pH8, Adalat LP 20 mg...
- Như vậy cần tra Dược thư quốc gia hoặc đọc đơn thuốc để biết được chính xác lúc nào cho người bệnh uống thuốc là hợp lý nhất.

2. TƯƠNG TÁC THUỐC - ĐỒ UỐNG

- Có một vài thuốc khi dùng cùng lúc với một số đồ ăn, thức uống sẽ gây những tương tác bất lợi. Khi dùng thuốc qua đường tiêu hoá, thuốc được hấp thu tại miệng, tại dạ dày, tại ruột non, tại ruột già, mỗi thuốc sẽ bền vững ở môi trường pH khác nhau. Do đó cần hướng dẫn người bệnh ăn uống hợp lý khi dùng thuốc, đồng thời biết uống thuốc vào thời điểm hợp lý: trước, sau, gần, xa bữa ăn.
- Cho người bệnh uống thuốc với nước đun sôi để nguội là tốt nhất. Cần tránh uống thuốc với :
 - + **Sữa:** Các kháng sinh đều bị sữa làm giảm hấp thu.
 - + **Nước chè:** Gây kết tủa nhiều thuốc.
 - + **Nước khoáng:** Độ kiềm cao gây tăng hấp thu một số thuốc.
 - + **Rượu:** Rượu có thể gây nên tương tác với các nhóm thuốc chống trầm cảm, thuốc ngủ. Rượu tăng tác dụng viêm loét chảy máu của thuốc chống viêm không steroid. Rượu dùng đồng thời thuốc hạ huyết áp gây tụt huyết áp đột ngột. Rượu dùng đồng thời với isoniazid hoặc metronidazol gây phản ứng sợ rượu, người bệnh nghiện rượu sẽ không bỏ rượu mà lại bỏ thuốc.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu hỏi đúng sai

- Câu 1:** Tương kỵ bản chất là một tương tác dược học
- A. Đúng
 - B. Sai
- Câu 2:** Kết hợp cefotaxim với gentamicin gây tương tác nguy hiểm do đó luôn không kết hợp hai thuốc này
- A. Đúng
 - B. Sai
- Câu 3:** Cho người bệnh dùng digoxin lúc đói
- A. Đúng
 - B. Sai
- Câu 4:** Uống Adalat LP 20mg, Aspirin PH8 lúc no là tốt nhất
- A. Đúng
 - B. Sai
- Câu 5:** Phối hợp cimetidin và theophylin có tương tác mức độ 2 (thận trọng khi sử dụng).
- A. Đúng
 - B. Sai
- Câu 6:** Sử dụng cimetidin ở liều bình thường cho người bệnh nghiện rượu có thể bị ngộ độc
- A. Đúng
 - B. Sai
- Câu 7:** Phối hợp dicoumarol và sulfamid chống đái tháo đường ở liều bình thường có thể gây hạ đường huyết.
- A. Đúng
 - B. Sai

Chọn một câu trả lời đúng nhất trong số các câu A, B, C, D....

- Câu 8:** Các tương tác dược động học gồm tương tác ảnh hưởng đến:
- A. Hấp thu thuốc tại đường tiêu hóa
 - B. Chuyển hóa thuốc
 - C. Phân bố thuốc
 - D. Thải trừ thuốc
 - Đ. Thay đổi vị trí liên kết
 - E. Cả A, B, C
 - F. Cả A, B, C, D
 - G. Cả A, B, C, D, Đ
- Câu 9:** Các tương tác dược lực học:
- A. Cạnh tranh liên kết .
 - B. Thay đổi vị trí liên kết

- C. Phân bố thuốc
- D. Cả A, B
- Đ. Cả A, C
- E. Cả A, B và C

Câu 10: Khi phát hiện 2 thuốc có tương tác bất lợi mà bản chất của tương tác là dược lực học, tốt nhất là:

- A. Cho bệnh nhân dùng 2 thuốc cách nhau ít nhất là 2h
- B. Thay một trong hai thuốc đó

Câu 11: Khi phát hiện 2 thuốc có tương tác bất lợi mà bản chất của tương tác là cảm ứng hoặc ức chế enzym thì tốt nhất là:

- A. Cho bệnh nhân dùng 2 thuốc cách nhau ít nhất là 2h
- B. Thay một trong hai thuốc đó

Câu 12: Chỉ định ceftriaxon (dạng muối natri) pha trong:

- A. Dung dịch dextrose 5%
- B. Dung dịch dextrose 10%
- C. Dung dịch natri clorid 0,9%
- D. Cả A, C
- Đ. Cả B, C

Câu 13: Không chỉ định trộn lẫn trong một bơm tiêm:

- A. Dopamin và furosemid
- B. Máu và ampicilin
- C. Lidocain và dung dịch natrihydrocarbonat (NaHCO_3)
- D. Gentamicin và cefotaxim
- Đ. Cả A, B
- E. Cả A, B và C
- F. Cả A, B, C và D

Câu 14: Không chỉ định tiêm tĩnh mạch thuốc :

- A. Clindamycin
- B. Cloramphenicol
- C. Procaine penicilin
- D. Benzathin penicilin
- Đ. Cả A, B
- E. Cả B, C
- F. Cả C, D

Câu 15: Dùng Dược thư Quốc gia để tra cứu tương tác cho ta biết tương tác một cách

- A. Định tính
- B. Định lượng
- C. Cả A, B

Câu 16: Tương tác thuốc với thuốc có các trường hợp:

- A. Tương tác không dự kiến trước được

- B. Tương tác dự kiến trước được
- C. Cả A, B

Câu 17: Các thuốc làm thay đổi pH của nước tiểu dẫn đến hậu quả:

- A. Tăng pH của nước tiểu làm tăng tái hấp thu các thuốc gốc bazơ
- B. Giảm pH của nước tiểu làm tăng tái hấp thu các thuốc gốc acid
- C. Cả A, B

Câu 18: Có thể điều trị ngộ độc gardenal bằng natribicarbonat do:

- A. Natribicarbonat làm tăng pH nước tiểu nên tăng thải trừ gardenal
- B. Natribicarbonat cạnh tranh vị trí liên kết của gardenal
- C. Cả A, B

Câu 19: Kết hợp probenecid với penicilin làm tăng $T_{1/2}$ của penicilin do:

- A. Ức chế thải trừ penicilin
- B. Tăng hấp thu penicilin
- C. Cả A, B

Câu 20: Tương tác thuốc nhóm cephalosporin và nhóm aminoglycosid gây:

- A. Tăng hiệu lực của nhóm cephalosporin
- B. Tăng độc tính với thận và tai của nhóm aminoglycosid
- C. Cả A, B

Câu 21: Dược sĩ cần trao đổi với bác sĩ khi phát hiện:

- A. Tương tác mức độ 1 và 2
- B. Tương tác mức độ 3 và 4
- C. Các tương tác thuốc quan trọng
- D. Cả B, C

Câu 22: Một tương tác thuốc không nhất thiết là nguy hiểm khi:

- A. Theo dõi sinh học và lâm sàng người bệnh khi dùng kết hợp hai thuốc
- B. Giảm liều, khoảng cách dùng thuốc hợp lý
- C. Cả A, B

Câu 23: Tận dụng tương tác có lợi của thuốc nhằm:

- A. Tăng hiệu lực của thuốc
- B. Giảm liều thuốc
- C. Giải độc
- D. Cả A, B và C

Câu 24: Tương tác bất lợi có thể có hậu quả:

- A. Giảm hiệu lực của thuốc
- B. Tăng hấp thu gây ngộ độc thuốc
- C. Tăng tác dụng không mong muốn
- D. Cả A, B và C

Câu 25: Cimetidin làm tăng tác dụng của diazepam khi dùng đồng thời hai thuốc này do:

- A. Tăng hấp thu diazepam
- B. Giảm độ thanh thải của diazepam
- C. Cả A, B

Điền từ thích hợp vào chỗ trống

Câu 26: Tương tác thuốc là một phản ứng giữa thuốc vớithứ hai.

Câu 27: Bản chất của tương tác: Tương tác.....học, tương tác dượchọc; tương táchọc.

Câu 28: Tương tác thuốc được chia làm.....mức độ, trong đó mức độ..... là phối hợp nguy hiểm nhất (theo Mims Interactive, Incompatex, Phần mềm tương tác tiếng Việt).

Câu 29: Các mức độ của tương tác

- Mức độ 1: Cần theo dõi
- Mức độ 2: Cần theo dõi.....
- Mức độ 3: Cần nguy cơ/lợi ích
- Mức độ 4: Phối hợp

Câu 30: Các thứ tự đặt câu hỏi để tự kiểm tra tương tác thuốc khi kê đơn và dùng thuốc cho người bệnh:

- Giai đoạn: Có tương tác thuốc hay không?
- Giai đoạn.....: Phải xử trí thế nào?
- Giai đoạn.....: Bản chất của tương tác thuốc là gì?

THỰC HÀNH

Phần 1: Học viên chia làm 4 nhóm, thực hành tra cứu trên phần mềm (MIMS interactive, tiếng Việt); Dược thư Quốc gia và Phụ lục 5 để:

- Tìm mức độ, hậu quả và cách xử lý các tương tác bất lợi (nếu có)
- So sánh kết quả tìm được từ Dược thư, phụ lục 5 và phần mềm, tìm tương tác mang tính định tính và định lượng của các cặp phối hợp thuốc sau:
 1. Cefotaxim + gentamicin
 2. Ampicilin + gentamicin
 3. Ceftriaxon + warfarin
 4. Ciprofloxacin + theophyllin
 5. Erythromycin + astemizol
 6. Gentamicin + vancomycin
 7. Metronidazol + cimetidin
 8. Negram + ciclosporin
 9. Rifampicin + prednisolon
 10. Ofloxacin + antacid
 11. Ceftazidim + furosemid

12. Cloramphenicol + gardenal
13. Clopheniramin + diazepam
14. Digoxin + nifedipin
15. Doxycyclin + phenytoin
16. Adrenalin + propanolol
17. Erythromycin + valproic acid
18. Heparin + aspirin
19. Lidocain + furosemid

Phần 2: Học viên tra cứu các thuốc bản thân hay kê đơn phối hợp để tìm tương tác và tự đánh giá sự kết hợp thuốc của mình hợp lý hay không hợp lý.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ivan H Stockley, (2001), *Drug Interaction*, Pharmaceutical Press, London-Great Britain.
2. Tatro S.David, (2003), *Drug interaction facts*, PharmD, St.Louis.
3. Incompatex - 1998- 10ed
4. Phần mềm Incompatex
5. Phần mềm Mims Interactive - Việt Nam (2000)
6. Phần mềm tương tác thuốc tiếng Việt (2001)

BÀI 5

PHƯƠNG PHÁP LỰA CHỌN THUỐC ĐIỀU TRỊ

Thời gian: 3 tiết học (1 tiết lý thuyết, 2 tiết thực hành)

MỤC TIÊU

Sau khi tập huấn học viên trình bày được:

- Nguyên tắc lựa chọn thuốc để xây dựng danh mục thuốc dùng trong bệnh viện
- Cách xác định các yếu tố khi lựa chọn thuốc, phương pháp phân tích toàn diện về hiệu quả, an toàn, giá thành, để sử dụng để lựa chọn thuốc điều trị cho người bệnh.

NỘI DUNG

1. NGUYÊN TẮC LỰA CHỌN THUỐC XÂY DỰNG DANH MỤC THUỐC DÙNG TRONG BỆNH VIỆN

1.1. Thuốc đảm bảo hiệu lực điều trị

Lựa chọn thuốc trên cơ sở y học dựa trên bằng chứng (EBM - Evidence Based Medicine)

- Dựa trên tài liệu đầy đủ và từ nguồn tin cậy (từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên)
- Thuốc đã được chứng minh hiệu quả điều trị (từ nguồn tài liệu chất lượng)
- Lựa chọn thuốc có hiệu quả điều trị tốt nhất trong các thuốc có hiệu quả điều trị.

1.2. Thuốc có độ an toàn

- Dựa trên dữ liệu đầy đủ và đáng tin cậy để phân tích nguy cơ/ lợi ích và chọn thuốc có tỉ lệ nguy cơ/ lợi ích phù hợp nhất để đưa vào danh mục
- Thuốc ít phản ứng có hại

1.3. Thuốc đảm bảo chất lượng

- Thuốc có tiêu chuẩn chất lượng đầy đủ (kể cả độ ổn định và sinh khả dụng)
- Lựa chọn thuốc của các cơ sở được phẩm đạt tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP), thực hành tốt bảo quản thuốc (GSP)

1.4. Thuốc có giá hợp lý

- Thuốc có giá hợp lý với hiệu quả điều trị (dựa trên dữ liệu đầy đủ và tin cậy để phân tích).
- Thuốc mang tên gốc (generic Name).
- Thuốc gốc (generic Drug - thuốc hết thời gian bản quyền của công ty).

2. TIÊU CHUẨN ĐỂ CHỌN VỚI THUỐC CÓ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ TƯƠNG ĐƯƠNG NHƯNG KHÁC VỀ HOẠT CHẤT

Cần lựa chọn thuốc có các tiêu chuẩn sau:

- Hoạt lực điều trị cao
- Cửa sổ điều trị rộng
- Ít các phản ứng không mong muốn
- Mức độ nghiên cứu thử nghiệm sâu

- Chất lượng khoa học của các hồ sơ nghiên cứu, tài liệu cung cấp có số liệu đầy đủ
- Sinh khả dụng cao
- Giá và hiệu quả điều trị hợp lý
- Lợi ích về thực hành: cung ứng thuận lợi, dự trữ dễ dàng
- Các điều kiện bảo quản tốt
- Nhà sản xuất có tín nhiệm

3. LỰA CHỌN THUỐC CÓ CÙNG HOẠT CHẤT NHƯNG KHÁC NHAU VỀ BIỆT DƯỢC

- *Tương đương bào chế*: Hai sản phẩm có tương đương bào chế là hai sản phẩm có cùng hoạt chất ở cùng một nồng độ
- *Tương đương điều trị*: Nếu hai sản phẩm tương đương về bào chế được dùng ở cùng một liều và có tác dụng lâm sàng và độ an toàn như nhau.
- *Tương đương sinh học*: Hai dược phẩm được gọi là có cùng tương đương sinh học nếu như hai sản phẩm đó có sự tương đương về bào chế được dùng ở cùng một liều và được nghiên cứu dựa trên những cơ sở thí nghiệm tương tự và có sinh khả dụng như nhau (hai sản phẩm không có nhiều sự khác biệt về tỉ lệ và phạm vi hấp thu). Nếu sinh khả dụng của chúng hoàn toàn khác nhau thì ta gọi đó là không tương đương sinh học.
- *Đánh giá tương đương sinh học cần đánh giá qua các thông số*:
 - + Diện tích dưới đường cong (AUC) - Sinh khả dụng (F%)
 - + Nồng độ đỉnh (Cmax)
 - + Thời gian đạt nồng độ đỉnh (Tmax)
 - + Nửa đời trong huyết tương ($T_{1/2}$)

Hai thuốc có cùng hoạt chất nhưng khác nhau về biệt dược ta cần xem xét về tương đương sinh học của hai thuốc đó để lựa chọn

4. LỰA CHỌN THUỐC THEO PHƯƠNG PHÁP MADAM

(Multi Atttribute Decision Analysis Method)

Phương pháp lựa chọn thuốc trên cơ sở phân tích toàn diện các yếu tố liên quan đến sử dụng thuốc: tính hiệu quả, an toàn, chi phí, thuận tiện sử dụng... để đưa ra quyết định lựa chọn thuốc hợp lý. Lấy 5 chữ cái đầu của tiếng Anh MADAM (Multi Atttribute Decision Analysis Method) để gọi tắt cho phương pháp này

4.1. Các yếu tố cần xác định khi lựa chọn thuốc

4.1.1. Xác định đúng chi phí cho điều trị

Nhiều ý kiến khác nhau về chi phí, do có sự hiểu biết khác nhau và do có khái niệm khác nhau về thuật ngữ “chi phí”. **Hầu hết các bác sĩ chẳng hề quan tâm đến chi phí khi điều trị.**

Nếu chi phí tính theo viên thuốc thì có thể dễ dàng cung cấp số liệu thực tế. Nếu chi phí được tính là một quá trình điều trị trung bình thì cần xác định thời gian của quá trình điều trị và cần biết những gì liên quan đến liều điều trị thực tế trước khi xác định chi phí của cả quá trình.

4.1.2. Tính hiệu quả, an toàn của thuốc

Cần đánh giá thông tin và xem xét những thử nghiệm lâm sàng đã có như là những bằng chứng khoa học. Xem xét kỹ việc dùng thuốc ở địa phương:

Liều lượng và thời gian điều trị thực tế trong các bệnh viện có giống như những thử nghiệm lâm sàng không? Những bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng liệu có điển hình cho những bệnh nhân hàng ngày ở các cơ sở điều trị không?

Bác sĩ, dược sĩ, nhà quản lý cần tiến hành kỹ năng phân tích chất lượng điều trị như là trong một qui trình làm việc tại bệnh viện của mình. Phương pháp này có thể được dùng để nâng cao hoặc điều chỉnh hướng dẫn điều trị chuẩn quốc gia cho phù hợp với điều kiện địa phương.

4.1.3. Các thông tin cần thiết để thảo luận lựa chọn thuốc

- Tỷ lệ mắc bệnh (phân tích từ các báo cáo thống kê y tế hàng năm của bệnh viện).
- Quá trình chẩn đoán
- Thói quen dùng thuốc hiện nay
- Các thử nghiệm lâm sàng liên quan (đã xuất bản).
- Độ an toàn và phản ứng phụ của thuốc.
- Số liệu thống kê tình hình sử dụng thuốc hiện nay tại bệnh viện.
- Giá cả và mức độ khan hiếm của thuốc.
- Quyết định lựa chọn những bệnh cần có trong hướng dẫn điều trị chuẩn.
- Nghiên cứu và lấy số liệu về giá thuốc để thảo luận.
- Nghiên cứu liều lượng và thời gian điều trị trung bình.
- Nghiên cứu lĩnh vực chẩn đoán nào có thể đi đến quyết định chẩn đoán.
- Nghiên cứu mức độ có sẵn của thuốc để trao đổi thảo luận.
- Nghiên cứu bệnh sử. Tài liệu thống kê về chế độ thuốc thực tế dùng cho bệnh nhân mắc những bệnh cần trao đổi.
- Thu thập tài liệu về những thử nghiệm lâm sàng có liên quan.
- Thu thập Hướng dẫn điều trị chuẩn trong nước và nước ngoài.
- Thu thập số liệu về độ an toàn và những phản ứng có hại của thuốc để xem xét.

Thứ tự ưu tiên trong danh mục thuốc sẽ được đưa ra bàn bạc thống nhất trong Hội đồng thuốc và điều trị bệnh viện.

4.2. So sánh giữa giá thuốc với tính hiệu quả và an toàn trong lựa chọn thuốc

Độ an toàn của thuốc rất quan trọng. Dùng thuốc điều trị bệnh mạn tính trong thời gian dài thì mức độ quan trọng của sự an toàn cần được đặc biệt quan tâm. Nếu tình trạng bệnh nặng thì tính hiệu quả đáng quan tâm hơn là độ an toàn. Khi một bệnh nhân có nguy cơ bị tử vong nếu không được điều trị thì nguy cơ tác dụng phụ của thuốc là chấp nhận được và được coi như ít quan trọng hơn hiệu quả của nó. Do đó việc chọn thuốc điều trị không chỉ liên quan đến thuốc mà còn liên quan mật thiết đến tình trạng bệnh nhân và với mục tiêu điều trị.

Tính điểm cho từng thuốc định chọn do từng thành viên Hội đồng thuốc và điều trị lựa chọn dựa theo ý kiến riêng và kinh nghiệm chuyên môn của mỗi thành viên theo các tiêu chí: hiệu quả, an toàn, dễ sử dụng, chi phí. Sau đó *phân tích các quan điểm* nếu mọi thành viên đều

có cùng một ý kiến đối với một yếu tố nhất định như tính hiệu quả. Có thể so sánh sự liên quan giữa hiệu quả và giá cả. *Một thứ thuốc rẻ và chữa khỏi được 90% bệnh nhân thì dễ được chấp nhận hay ta nên chọn loại thuốc có tỉ lệ khỏi bệnh rất cao nhưng giá cũng rất đắt?* Sau khi cho điểm các yếu tố chất lượng thuốc, ta đưa ra các cách dùng thuốc để so sánh và lựa chọn.

- Thuốc có tính hiệu quả cao nhất được cho điểm hiệu quả cao nhất
- Thuốc có tính an toàn cao nhất được cho điểm an toàn cao nhất
- Thuốc rẻ nhất được cho điểm kinh tế cao nhất
- Thuốc dễ sử dụng nhất được cho điểm dễ sử dụng cao nhất

Sau đó tất cả thuốc được lên danh sách và so sánh, cho điểm theo từng loại từ 0 - 100. ở cột tính hiệu quả, thuốc nào có hiệu quả cao nhất được nhận điểm cao nhất và ngược lại. Có thể bắt đầu cho điểm từ cách lựa chọn điều trị không dùng thuốc, ta cho cách này số điểm cân xứng với tỉ lệ khỏi tự nhiên:

Nếu 50% bệnh nhân khỏi bệnh tự nhiên trong một khoảng thời gian nhất định thì có thể cho điểm hiệu quả của cách điều trị “không dùng thuốc” = 50. Các cách điều trị khác có dùng thuốc làm tăng tỉ lệ khỏi bệnh thì cho điểm cao hơn, từ 50 - 100. Tương tự như vậy, độ an toàn được xác định như là một khả năng của tác dụng phụ cũng được tính điểm từ 0 - 100. Nếu thuốc có độ an toàn cực kỳ kém thì nên cho điểm âm. Tương tự như vậy đối với tính hiệu quả, áp dụng với thuốc nào làm xấu đi tình trạng bệnh chứ không có tác dụng chữa khỏi bệnh. Một ví dụ lấy từ hướng dẫn điều trị chuẩn đối với bệnh suy tim xung huyết thì những thuốc gây tăng co cơ sẽ làm tăng tỉ lệ tử vong. Bảng sau dùng để tính điểm khi lựa chọn thuốc:

Mức độ quan trọng tương đối	Hiệu quả (E)	An toàn (S)	Dễ sử dụng (EU)	Chi phí (C)	Tổng cộng điểm
Không dùng thuốc	C	D	Đ	I	$C \times E + D \times S + Đ \times EU + I \times C$
Thuốc A	Ae	As	Aeu	Ac	$Ae \times E + As \times S + Aeu \times EU + Ac \times C$
Thuốc B	Be	Bs	Beu	Bc	$Be \times E + Bs \times S + Beu \times EU + Bc \times C$

Sau đó điền vào bảng và cuối cùng đưa điểm tính cho các cách dùng thuốc. Điểm tính mức độ ưu tiên là điểm tổng cộng. Sau khi điểm tính cho độ quan trọng nhân theo hàng dọc với điểm từng cột tương ứng cho mỗi cách dùng thuốc. Tức là điểm cho mức độ quan trọng của tính hiệu quả là tích số của mỗi điểm hiệu quả trong cột. Trong cách điều trị đầu tiên là không dùng thuốc, kết quả biểu thị tại hàng đầu cột cộng điểm đã viết ở bảng trên.

Cuối cùng, tổng của tất cả các điểm được cộng lại cho mọi cách dùng thuốc. Kết quả được biểu diễn qua biểu đồ tỉ lệ. Biểu đồ này được dùng trong phiên họp toàn thể của Hội đồng thuốc và điều trị.

4.3. Xem xét chi phí thuốc và số bệnh nhân khỏi bệnh

Việc lựa chọn thuốc hợp lý được minh họa bằng ví dụ có 2 loại thuốc khác nhau 1 loại cũ bình thường và 1 loại mới, đắt tiền. Sự lựa chọn giữa 2 loại này có ảnh hưởng đến số lượng bệnh nhân điều trị theo tính toán sau:

Loại rẻ tiền giá chỉ có 1 đồng cho quá trình điều trị. Nhưng hiệu quả hạn chế, tỉ lệ khỏi bệnh nhiều nhất là 90%

Loại thuốc mới giá 100 đồng cho 1 lần điều trị. Theo hãng sản xuất thuốc này thì thuốc có tỉ lệ chữa khỏi bệnh rất cao ít nhất là 99%. Nếu tổng ngân sách hàng năm là 10.000đ/ năm, chi cho loại thuốc 1 thì tổng cộng có 900 bệnh nhân được chữa khỏi bệnh. Nhưng có 100 bệnh nhân không đáp ứng với điều trị. Nếu chọn loại thuốc 2 thì tổng cộng có 99,9 bệnh nhân

được chữa khỏi bệnh. Nhưng vì ngân sách đã tiêu hết vào đó nên còn 900 bệnh nhân không được điều trị và phải đợi đến năm sau mới có thể được điều trị. Vì thế, khi nghiên cứu biểu đồ phân tích, điều quan trọng là phải xem xét đến tính hiệu quả.

Nhưng theo minh họa trên, tính hiệu quả không phải chỉ là chất lượng thuốc mà thôi. Tính hiệu quả phải được nghiên cứu trong mối quan hệ với giá cả, mức độ nặng của bệnh, và trong mối quan hệ với tổng số bệnh nhân cần điều trị. Việc đánh giá tổng hợp này là điều tối quan trọng để đi đến một quyết định lựa chọn thuốc hợp lý.

4.4. Tính biến thiên và khung điểm rộng

Nếu kết quả có số điểm cao thì điều này có nghĩa các hình thức điều trị khác nhau trên cùng một bệnh nhân sẽ phụ thuộc vào chỉ định của bác sĩ điều trị. Vì thế điều đó không cần thiết đưa ra thảo luận chung. Cần xác định xem điều trị như thế nào là hợp lý, thích hợp nhất và hiệu quả đối với một bệnh nhân trong tình trạng mắc bệnh nhất định theo hướng điều trị chuẩn.

Trước khi thảo luận cần so sánh:

- Những điểm khác biệt trong các ý kiến về giá thuốc
- Những điểm khác biệt trong các ý kiến về độ an toàn
- Những điểm khác biệt trong các ý kiến về tính hiệu quả của thuốc
- Những điểm khác biệt trong các ý kiến về tính dễ sử dụng hoặc tuân thủ với các thuốc trong danh mục

Sau đó, so sánh:

- Việc phân loại độ an toàn đối với những thuốc khác nhau có liên quan như thế nào đến các kết quả thử nghiệm lâm sàng và những thông tin qua sự giám sát tác dụng phụ của thuốc.
- Việc xem xét tính hiệu quả của những thuốc khác nhau có quan hệ như thế nào với những thử nghiệm lâm sàng.
- Thứ tự ưu tiên có liên quan gì đến việc lựa chọn thuốc có sẵn trong hướng dẫn điều trị chuẩn mà những nơi khác vẫn làm.

Điều cần bàn bạc là cần đi tới một sự thống nhất những thuốc nào sẽ được khuyên dùng để điều trị bệnh nhất định. Đưa ra khuyến cáo lựa chọn thuốc cho bệnh nhân. Xây dựng một quá trình kiểm tra hoặc nghiên cứu việc sử dụng thuốc nhằm đánh giá hướng dẫn điều trị chuẩn đang được áp dụng như thế nào? Tính hiệu quả và kinh tế, đối với việc dùng thuốc và chất lượng chăm sóc bệnh nhân.

4.5. Các bước trong kỹ năng phân tích thực hành

- Bước đầu là xác định bệnh, loại bệnh nhân và mức độ nặng của bệnh cho việc xây dựng hướng dẫn điều trị chuẩn.
- Xác định mục tiêu điều trị. Ví dụ với một người bệnh A cần giảm đau nhanh chóng hay chống viêm? Đối với bệnh nhân viêm phế quản tắc nghẽn, có thể có vài mục tiêu điều trị: làm giảm tắc nghẽn phế quản, chống viêm, ngăn không cho bệnh nặng thêm.
- Lựa chọn những thông số quyết định liên quan như tính hiệu quả, an toàn, dễ sử dụng và chi phí của thuốc.

Những thông số này có thể gồm cả những yếu tố như thời gian điều trị đến khi hồi phục, nhu cầu điều trị nội trú hoặc khả năng (nguy cơ) bệnh trở nên trầm trọng. Đánh giá có thể bao gồm những số liệu kinh tế phức tạp như chi phí chung cho tất cả các quá trình điều trị.

Đánh giá mức độ quan trọng của những thông số

Mức độ quan trọng của những thông số này được đánh giá và cho điểm (từ 0 - 1). Việc phân loại tầm quan trọng của mỗi thông số phải gắn với bệnh nhân cụ thể. Tổng số điểm của tất cả các thông số bằng 1. Có nghĩa là nếu coi chi phí là một yếu tố đặc biệt chiếm 50% mức độ quan trọng của quyết định thì điểm chi phí bằng 0,5. Việc cho điểm một cách chủ quan này lại là cần thiết cho những cuộc trao đổi sau này. Có rất nhiều khía cạnh khi xem xét đến phần chi phí. Có thể xem ai phải trả tiền, có bao nhiêu bệnh nhân. Đối với loại thuốc cần dùng cho nhiều người, thì giá thuốc là điều quan trọng đáng kể. Vì thế khái niệm và mức độ quan trọng của các thông số cần được xác định rõ.

Liệt kê, so sánh và phân loại các cách lựa chọn khác nhau để lên danh sách những thuốc đã có.

Điều quan trọng là phân chia các thuốc theo các mục tiêu điều trị khác nhau. Đối với một bệnh nhân bị viêm phế quản mãn, nên phân chia thuốc theo danh mục riêng trong việc điều trị chống tắc nghẽn phế quản. Và một danh sách khác để so sánh các cách dùng thuốc chống nhiễm trùng. Trong mỗi bảng phân tích đối với mỗi mục tiêu điều trị, mỗi thuốc được cho điểm phân loại chất lượng so với các thuốc thay thế đã liệt kê. Trong số những thuốc rẻ nhất thì được điểm cao nhất trong cột “chi phí”, thuốc an toàn nhất được điểm cao nhất trong cột an toàn...

Cuối cùng, quá trình này tạo ra một phương thức cho điểm phân loại các cách điều trị khác nhau đối với từng thông số.

Kết quả cuối cùng là nhân và cộng thành tổng cuối cùng. Kết quả này biểu thị độ ưu thế của các cách dùng thuốc và nó là bước khởi đầu cho việc thảo luận toàn thể Hội đồng thuốc và điều trị.

Phiên họp toàn thể sẽ xem xét kỹ lưỡng các kết quả. Liệu thuốc A có thật hiệu quả hơn thuốc B trong việc chữa cùng một loại bệnh nhân không? Liệu thuốc C có thật rẻ hơn thuốc A không? Kết quả cho điểm sẽ được kiểm tra cẩn thận và được so sánh với kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng và những nguồn thông tin khác. Cuộc thảo luận này sẽ kết thúc bằng sự nhất trí.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Chọn một câu trả lời đúng nhất trong số các câu A, B, C, D...

Câu 1: Lựa chọn thuốc xây dựng danh mục thuốc chủ yếu dùng trong bệnh viện căn cứ:

- A. Thuốc có hiệu lực điều trị (trên cơ sở y học dựa trên bằng chứng)
- B. Thuốc phù hợp với khả năng chi trả của người bệnh và bảo hiểm Y tế
- C. Lựa chọn thuốc trên nguyên tắc phân tích toàn diện hiệu quả, an toàn, dễ sử dụng, chi phí hợp lý giữa giá thành và hiệu quả
- D. Thuốc dễ cung ứng và bảo quản
- Đ. Thuốc tên gốc
- E. Thuốc gốc
- F. Cả A, B và C
- G. Cả A, B, C, D và Đ

Câu 2: Việc điều trị liên quan đến:

- A. Thuốc
- B. Tình trạng bệnh nhân
- C. Mục tiêu điều trị
- D. Cả A và B
- Đ. Cả A, B và C

Câu 3: Lựa chọn hai thuốc có cùng hoạt chất nhưng khác nhau về biệt dược căn cứ vào:

- A. Giá thành của thuốc
- B. Tương đương sinh học
- C. Nhà sản xuất có uy tín

Câu 4: Loại chi phí nào được sử dụng để lựa chọn thuốc:

- A. Chi phí tiền thuốc
- B. Chi phí giường bệnh, xét nghiệm, trang thiết bị Y tế phục vụ điều trị
- C. Chi phí cho gia đình khi phải chăm sóc bệnh nhân
- D. Chi phí điều trị
- E. Cả A và D
- F. Cả A, B và C

Câu 5: Phương pháp MADAM là phương pháp lựa chọn thuốc được sử dụng cho:

- A. Bác sĩ khi kê đơn cho bệnh nhân ngoại trú
- B. Bác sĩ khi kê đơn cho bệnh nhân nội trú
- C. Hội đồng thuốc và điều trị lựa chọn danh mục thuốc dùng trong bệnh viện
- D. Cả A, B và C.

Câu 6: Trước khi xây dựng danh mục thuốc dùng trong bệnh viện cần đánh giá:

- A. Mô hình bệnh tật của bệnh viện trong năm trước
- B. Xem xét nguồn ngân sách của bệnh viện cho việc mua thuốc điều trị
- C. Thị hiếu của người bệnh và thói quen của bác sĩ

- D. Cả A và B
- E. Cả A, B và C

Câu 7: Xếp mức độ quan trọng theo thứ tự 1, 2, 3 của các yếu tố khi lựa chọn kháng sinh dùng trong bệnh viện

TT	Nội dung	Mức độ
A	Tình hình kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh tại địa phương	1
B	Tình hình kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh tại Việt Nam	2
C	Mô hình bệnh nhiễm khuẩn của bệnh viện	3

Câu 8: Lựa chọn thuốc giảm đau cho người bệnh ung thư căn cứ vào:

- A. Mức độ đau của người bệnh
- B. Mức độ đáp ứng tốt nhất của người bệnh với một thuốc giảm đau nào đó
- C. Cả A và B

Câu 9: Với người bệnh mắc bệnh mạn tính, tiêu chí quan trọng nhất trong lựa chọn thuốc là:

- A. Hiệu quả của thuốc
- B. Giá thuốc
- C. Độ an toàn của thuốc

Điền từ thích hợp vào chỗ trống:

Câu 10: Các căn cứ để lựa chọn thuốc có cùng tác dụng điều trị nhưng khác nhau về hoạt chất:

1. Hoạt lực điều trị.....
2.số điều trị rộng
3. Ít các phản ứng khôngmuốn
4. Mức độ.....thử nghiệm sâu
5. Chất lượng khoa học của các hồ sơ nghiên cứu, tài liệu cung cấp cóđầy đủ
6. Sinh.....dụng cao
7. Giá và hiệu quả.....hợp lý
8. Lợi ích về.....: cung ứng thuận lợi, dự trữ dễ dàng
9. Các điều kiện.....quản tốt
10. Nhà sản xuất có.....nhiệm.

THỰC HÀNH

Học viên được chia làm 4 nhóm

Phần 1: Thảo luận về lựa chọn thuốc điều trị theo phương pháp MADAM cho bệnh nhân nữ 70 tuổi viêm bàng quang cấp.

Phần 2: Thảo luận để xây dựng danh mục thuốc kháng sinh dùng trong khoa ngoại bệnh viện đa khoa tỉnh. Mỗi nhóm trình bày cách lựa chọn của nhóm. Phân tích tại sao lại có kết quả lựa chọn giống (khác) nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO, (2001), *Guide to good prescribing*
2. David N. Gilbert, M.D; Robert C. Moellering, Jr., M.D; George M. Eliopoulos, M.D; Merle A. Sande, M.D; (2004), *The Sanford Guide to antimicrobial therapy 34ed*, Jeb C. Sanford, The United State of America

BÀI 6

SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH SUY GAN, SUY THẬN, NGƯỜI GIÀ, PHỤ NỮ CÓ THAI, PHỤ NỮ CHO CON BÚ VÀ TRẺ EM

Thời gian: 2 tiết (1 tiết lý thuyết, 1 tiết thực hành)

MỤC TIÊU

Sau khi học bài này, học viên có khả năng trình bày được nguyên tắc dùng thuốc hợp lý cho nhóm bệnh nhân đặc biệt: người suy giảm chức năng gan, thận, người già, phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú và trẻ em.

NỘI DUNG

1. NGƯỜI BỆNH BỊ SUY GIẢM CHỨC NĂNG THẬN

1.1. Những vấn đề cần cân nhắc trong sử dụng thuốc cho người bệnh bị suy giảm chức năng thận

Hầu hết các loại thuốc đều được bài xuất qua thận. Việc suy giảm chức năng thận có thể gây ra nhiều vấn đề trong việc dùng thuốc điều trị, bởi những lý do dưới đây:

- Không bài xuất được thuốc hoặc chất chuyển hoá của thuốc có thể gây nhiễm độc.
- Người bệnh bị suy thận kém chịu đựng được các tác dụng phụ không mong muốn.
- Có một số thuốc không có hoặc giảm hiệu quả khi chức năng thận bị suy giảm.

1.2. Một số nguyên tắc khi dùng thuốc ở người bệnh bị suy thận

- Luôn dùng số thuốc cần thiết ở mức tối thiểu.
- Cần tránh, nếu có thể, các thuốc gây độc cho thận.
- Cần điều chỉnh liều dùng của nhiều loại thuốc cho người bệnh bị suy thận để tránh nhiễm độc và đảm bảo hiệu quả của thuốc.
- Mức độ suy giảm chức năng của thận để điều chỉnh liều của thuốc. Mức độ này phụ thuộc vào mức độ hại của thuốc và khả năng thuốc đó được bài xuất hoàn toàn qua thận hay được chuyển hoá một phần thành các chất chuyển hoá không hoạt động.
- Nhìn chung, tất cả người bệnh bị suy giảm chức năng thận có thể sẽ gặp nguy cơ xấu khi được dùng thuốc với liều bằng với liều cho người bệnh có chức năng thận bình thường.
- Điều chỉnh liều duy trì theo tình trạng lâm sàng. Có thể giảm liều duy trì bằng cách giảm liều ở mỗi lần dùng mà không thay đổi khoảng cách đưa thuốc, hoặc giãn khoảng cách đưa thuốc mà không thay đổi liều.
- Chức năng của thận (thể hiện ở mức lọc cầu thận, độ thanh thải creatinin) giảm theo độ tuổi. Vì vậy, đối với người bệnh cao tuổi thì dùng thuốc với liều như liều của bệnh nhân bị suy thận nhẹ.

1.3. Cách điều chỉnh liều cho người bệnh suy thận

Việc điều chỉnh liều được dựa vào mức độ suy thận, thể hiện ở mức lọc cầu thận (GFR) hoặc độ thanh thải creatinin huyết thanh. Bệnh suy thận thường được chia làm 3 mức độ:

Mức độ	GFR (ml/phút)	Creatinin huyết thanh ($\mu\text{mol/L}$)
Nhẹ	20 - 50	150 - 300
Vừa	10 - 20	300 - 700
Nặng	< 10	> 700

1.4. Những thuốc cần tránh hoặc thận trọng khi sử dụng

Danh mục các loại thuốc cần tránh hoặc thận trọng khi sử dụng cho người bệnh suy thận được trình bày trong phụ lục 7. Danh mục này bao gồm các thuốc quan trọng hoặc hay được dùng như:

- Thuốc ức chế men chuyển angiotensin: captopril, enalapril, perindopril, quinapril
- Aminoglycosid: amikacin, gentamicin, kanamycin, tobramycin
- Thuốc chống ung thư: bleomycin, cyclophosphamid, cisplatin, dacarbazin, methotrexat
- Thuốc chẹn beta: acebutolol, atenolol
- Cephalosporin: cefadroxil, cefradin, cefazolin, cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim
- Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): acid acetylsalicylic, diclofenac, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, meloxicam, naproxen, piroxicam, tenoxicam
- Penicilin: amoxicilin, ampicilin, benzylpenicilin
- Quinolon: ciprofloxacin, acid nalidixic, norfloxacin, ofloxacin
- Tetracyclin ngoại trừ doxycyclin và minocyclin

2. NGƯỜI BỆNH BỊ SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN

2.1. Những vấn đề liên quan đến việc dùng thuốc cho người bệnh bị suy giảm chức năng gan

Chuyển hoá qua gan là đường bài xuất chủ yếu của nhiều loại thuốc. Bệnh gan có thể gây nhiều khó khăn cho điều trị bằng thuốc vì những lý do sau:

- Chức năng chuyển hoá thuốc của tế bào gan bị suy giảm, có thể gây nhiễm độc thuốc.
- Suy giảm chức năng sản xuất albumin ở người bị bệnh gan nặng có liên quan đến việc giảm gắn kết protein và làm tăng nhiễm độc các thuốc liên kết protein như phenytoin, prednisolon...
- Giảm tổng hợp các yếu tố làm đông máu, biểu hiện ở việc kéo dài thời gian prothrombin, làm tăng độ nhạy cảm với các thuốc chống đông máu, ví dụ warfarin dẫn đến làm giảm đông máu.
- Suy giảm chức năng bài xuất mật do ứ mật có thể dẫn đến tích tụ đối với một số loại thuốc được bài xuất ở dạng không đổi như rifampicin, acid fusidic...

- Thay đổi lưu lượng máu trong gan do đường thông, tuần hoàn bàng hệ hoặc tưới máu kém do xơ gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa.
- Thay đổi thể tích phân bố do tăng dịch ngoại bào (gây cổ chướng, phù) và giảm khối cơ.
- Tăng sinh khả dụng của thuốc do giảm chuyển hoá lần đầu.
- Giảm sinh khả dụng do hấp thụ mỡ kém ở các người bị bệnh gan do ứ mật.

2.2. Một số điều cần lưu ý khi dùng thuốc cho người bị bệnh gan

- Các loại thuốc gây ứ dịch có thể làm cho phù và cổ chướng nặng thêm ở người bị bệnh gan mạn tính ví dụ thuốc chống viêm không steroid (NSAID), corticosteroid...
- Bệnh não do gan có thể xuất hiện ở bệnh gan nặng do một số thuốc có thể làm chức năng não bị tổn hại thêm ví dụ thuốc giảm đau, thuốc an thần, thuốc lợi tiểu mất kali, thuốc chống táo bón...

2.3. Một số nguyên tắc khi dùng thuốc cho người bệnh suy gan

- Giảm lượng thuốc cần dùng ở mức tối thiểu.
- Tránh thuốc gây độc cho gan.
- Điều chỉnh liều dùng của nhiều loại thuốc cho người bệnh suy chức năng gan để tránh ngộ độc cho gan.
- Gan phản ứng bù trừ bằng cách to ra, bệnh gan trở nên trầm trọng trước khi thấy những thay đổi quan trọng trong chuyển hoá thuốc. Các xét nghiệm chức năng gan thường quy ít tác dụng trong việc chỉ dẫn khả năng chuyển hoá thuốc của gan.
- ở trẻ thiếu tháng, chức năng gan chưa phát triển đầy đủ, do đó phải thận trọng khi dùng thuốc ở những đối tượng này.

2.4. Những thuốc cần tránh hoặc thận trọng khi sử dụng

Danh sách liệt kê các loại thuốc cần tránh hoặc thận trọng khi dùng cho người bệnh bị suy chức năng gan được trình bày trong phụ lục 8. Danh sách thuốc này gồm tên các loại thuốc quan trọng hoặc hay được dùng như:

- Thuốc chống hen: aminophylin, theophylin
- Thuốc chữa tiểu đường: glibenclamid, gliclazid, metformin
- Thuốc chống nấm: ketoconazol, griseofulvin
- Thuốc kháng histamin: clorpheniramin, promethazin, diphenhydramin, dimenhydrinat.
- Thuốc chống ung thư: cyclophosphamid, cytarabin, doxorubicin, methotrexat, vinblastin, vincristin.
- Thuốc chống lao: isoniazid, pyrazinamide, rifampicin
- Thuốc ngủ: diazepam
- Kháng sinh nhóm beta-lactam: ceftriaxon, cloxacilin
- Thuốc lợi niệu nhóm thiazide và thuốc lợi niệu quai henle: furosemid, hydrochlorothiazid.
- Kháng sinh nhóm macrolid: erythromycin, clarithromycin, azithromycin

- Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): acetylsalicylic acid, diclofenac, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, meloxicam, naproxen, piroxicam, tenoxicam.
- Thuốc giảm đau nhóm opi: morphin, pethidin, fentanyl, dextropropoxyphen, codein, dextromethorphan.
- Thuốc chống đông máu đường uống: warfarin
- Thuốc tránh thai đường uống
- Paracetamol
- Nhóm quinolon: ciprofloxacin, nalidixic acid, norfloxacin, ofloxacin
- Các kháng sinh khác: tetracyclin, cloramphenicol, metronidazol, clindamycin.
- Thuốc chống tăng mỡ máu nhóm statin: simvastatin

3. NGƯỜI CAO TUỔI

3.1. Những vấn đề có liên quan tới sử dụng thuốc cho người cao tuổi

- Người cao tuổi thường phải dùng nhiều loại thuốc khác nhau để điều trị cho các tình trạng bệnh lý của mình. Điều này làm tăng nguy cơ tương tác thuốc và những phản ứng có hại khác.
- Những bệnh nhân có tuổi thường gặp khó khăn khi nuốt viên thuốc. Trong trường hợp thuốc bị giữ lại trong khoang miệng nó có thể gây loét.
- Ở những bệnh nhân rất già, những biểu hiện bình thường của lứa tuổi có thể dẫn tới những sai sót trong đánh giá bệnh tật và dẫn tới việc kê đơn không hợp lý.
- Người cao tuổi thường hay tự điều trị bằng những thuốc không cần kê đơn hoặc những thuốc để điều trị cho những bệnh gặp trong những lần điều trị trước hay thuốc của những người khác.
- Hệ thần kinh của người cao tuổi thường dễ bị những tổn thương bởi những loại thuốc thường dùng như các loại thuốc giảm đau có opi, benzodiazepin và thuốc điều trị Parkinson.
- Có sự giảm chức năng lọc ở thận. Nồng độ thuốc tại tổ chức thường tăng 50%.
- Nguy cơ chảy máu do dùng các thuốc chống viêm không có steroid (NSAIDs) thường gặp hơn ở người cao tuổi và thường là nguyên nhân gây ra những hậu quả nghiêm trọng hoặc tử vong.

3.2. Những nguyên tắc khi dùng thuốc cho người cao tuổi

Đó là:

- Khi kê đơn cần có 1 phạm vi giới hạn của thuốc và thuốc phải thể hiện được tính tác động của thuốc đối với người cao tuổi
- Thông thường liều dùng đối với người cao tuổi phải thấp hơn so với người trẻ tuổi. Nên bắt đầu liều dùng cho người cao tuổi bằng 50% liều dành cho người trưởng thành.
- Thường xuyên theo dõi kê đơn phòng trường hợp phải dùng thuốc hoặc giảm liều.

- Chế độ điều trị đơn giản. Người cao tuổi thường không thể chịu đựng được việc dùng nhiều hơn 3 loại thuốc khác nhau và không nên đưa thuốc quá 02 lần trong một ngày
- Giải thích phải rõ ràng. Viết hướng dẫn đầy đủ đối với các đơn thuốc và mỗi thuốc trong đơn phải có chỉ dẫn đúng, dán nhãn chuẩn.

3.3. Những loại thuốc nên tránh hoặc thận trọng khi sử dụng cho người già

Do chức năng thải của thận ở người cao tuổi giảm cho nên cần có những hướng dẫn về sử dụng thuốc cho những bệnh nhân suy giảm chức năng thận khi dùng thuốc cho người cao tuổi.

- Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs). Nguy cơ chảy máu do dùng các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) thường gặp hơn ở người cao tuổi. Chỉ sử dụng trong những trường hợp mà paracetamol không có tác dụng đối với bệnh viêm khớp thoái hóa, đau lưng hoặc viêm khớp dạng thấp và chỉ nên dùng một liều rất thấp NSAID (ví dụ ibuprofen). Không dùng đồng thời cùng một lúc 2 loại NSAIDs khác nhau
- Thuốc có khả năng gây suy tủy xương (ví dụ co-trimoxazole)
- Thuốc chống Parkinson, cao huyết áp, hướng thần và digoxin thường gây những phản ứng có hại
- Liều dùng của thuốc chống đông warfarin cần thấp hơn liều của người trưởng thành.

4. PHỤ NỮ CÓ THAI

4.1. Những vấn đề liên quan đến việc sử dụng thuốc cho người bệnh đang mang thai

- Trong thai kỳ, người mẹ và thai nhi có một mối liên hệ không thể tách rời. Thuốc có thể gây hại cho bào thai tại bất kỳ thời điểm nào trong thai kỳ.
- Trong 3 tháng đầu, một số thuốc có thể gây dị tật bẩm sinh. Nguy cơ dị tật bẩm sinh lớn nhất là từ tuần thứ 3 đến tuần thứ 11 của thai kỳ.
- Trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối, một số loại thuốc có thể ảnh hưởng xấu đến sự phát triển và phát triển chức năng của bào thai hoặc gây nhiễm độc mô thai.
- Một số thuốc dùng gần trước hoặc trong khi sinh có thể gây tác dụng có hại cho việc sinh hoặc cho trẻ sau khi sinh.

4.2. Một số nguyên tắc khi dùng thuốc cho người bệnh mang thai

- Chỉ kê đơn thuốc dùng trong thai kỳ nếu lợi ích cho người mẹ lớn hơn nguy cơ cho thai nhi.
- Tránh dùng tất cả các loại thuốc, nếu có thể, trong 3 tháng đầu.
- Nên dùng các loại thuốc đã được sử dụng rộng rãi trong thai kỳ và có hiệu quả an toàn. Không nên dùng những loại thuốc mới và chưa qua dùng thử.
- Nên dùng với liều thấp nhất mà có tác dụng.

4.3. Những thuốc nên tránh hoặc thận trọng khi sử dụng

Danh sách các loại thuốc cần tránh hoặc thận trọng khi dùng cho người bệnh mang thai được trình bày trong phụ lục 10. Danh sách này bao gồm một số loại thuốc quan trọng hoặc hay dùng nhiều nhất như:

- Thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin
- Rượu
- Thuốc kháng sinh: tetracyclin, cloramphenicol, aminoglycosid, quinolon, co-trimoxazol
- Thuốc chống ung thư
- Thuốc chẹn beta
- Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)
- Nicotin
- Thuốc nhóm statin

5. BÀ MẸ ĐANG CHO CON BÚ

5.1. Những vấn đề liên quan đến sử dụng thuốc cho bà mẹ đang cho con bú

- Một số thuốc có thể gây nhiễm độc cho trẻ, ví dụ ergotamine, iod...
- Một số thuốc giảm tiết sữa, ví dụ estrogen...
- Một số thuốc ức chế phản xạ bú của trẻ, ví dụ phenobarbital.
- Một số thuốc trong sữa mẹ có thể gây nhạy cảm cao ở trẻ.

5.2. Những nguyên tắc khi dùng thuốc cho các bà mẹ cho con bú

- Cần tránh dùng những thuốc có nồng độ đáng kể trong sữa mẹ và gây nhiễm độc cho trẻ.
- Chỉ dùng những loại thuốc quan trọng cần thiết cho mẹ.
- Nên dùng với liều nhỏ nhất mà có tác dụng.
- Khuyến khích nuôi con bằng sữa mẹ bất cứ khi nào có thể.

5.3. Những thuốc cần tránh hoặc thận trọng khi sử dụng

Danh mục các loại thuốc cần tránh hoặc thận trọng khi dùng với người bệnh là các bà mẹ đang cho con bú được trình bày trong phụ lục 9. Danh mục thuốc này bao gồm những loại thuốc quan trọng hoặc được dùng nhiều nhất như:

- Rượu
- Thuốc chống ung thư
- Thuốc nhóm ergotamin
- Thuốc tránh thai đường uống
- Phenobarbital
- Nhóm quinolon.

6. TRẺ NHỎ

6.1. Những vấn đề có liên quan tới việc dùng thuốc cho trẻ em

Trẻ em, đặc biệt là trẻ sơ sinh có phản ứng đối với thuốc khác so với người lớn. Đối với trẻ sơ sinh (trong vòng 30 ngày tuổi đầu tiên) nguy cơ ngộ độc thuốc tăng cao do:

- Chức năng lọc của thận chưa hoàn chỉnh
- Thiếu một số men chuyển hóa
- Mức độ nhạy cảm của các cơ quan đích khác nhau
- Hệ thống giải độc chưa hoàn chỉnh làm cho quá trình thải trừ diễn ra chậm

6.2. Nguyên tắc quan trọng khi dùng thuốc cho trẻ em

Đó là:

- Cần thực hiện những biện pháp chăm sóc đặc biệt khi cho trẻ sơ sinh dùng thuốc
- Cần thận trọng khi tính liều dùng
- Liều ở trẻ nhỏ tính theo kilogam cân nặng có thể cao hơn liều của người lớn, do trẻ có tốc độ chuyển hóa cao hơn
- Cần tránh dùng thuốc tiêm gây đau đớn cho trẻ
- Không dùng các loại dầu xoa, cao xoa cho trẻ em để đề phòng suy hô hấp
- Khi cần bù nước và điện giải, nếu dùng Oresol thì phải pha đủ nước theo đúng hướng dẫn
- Không nên dùng dung dịch naphazoline để nhỏ mũi cho trẻ sơ sinh, trẻ em.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu hỏi đúng sai

Câu 1: Sử dụng thuốc ở người già (> 65 tuổi), tốt nhất là nên bắt đầu với liều bằng 50% liều người trưởng thành.

- A. Đúng
- B. Sai

Câu 2. Nguy cơ dị tật bẩm sinh do thuốc tăng cao với thai nhi có tuổi từ tuần thứ 03 tới tuần thứ 11

- A. Đúng
- B. Sai

Câu 3. Ở trẻ em, liều tính theo cân nặng cao hơn so với liều người lớn, vì tốc độ chuyển hoá thuốc của trẻ cao hơn người lớn

- A. Đúng
- B. Sai

Câu 4. Nguy cơ chảy máu ở người có tuổi dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) tăng cao

- A. Đúng
- B. Sai

- Câu 5.** Hệ thần kinh ở người cao tuổi đáp ứng tốt hơn với những thuốc giảm đau gốc opi, benzodiazepin và các thuốc chống parkinson
- A. Đúng
 - B. Sai
- Câu 6.** Việc thử chức năng gan thông thường không chứng tỏ được khả năng chuyển hoá thuốc của gan
- A. Đúng
 - B. Sai

Chọn một câu trả lời đúng nhất trong số các câu A, B, C, D...

- Câu 7:** Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, không cần tránh khi sử dụng thuốc :
- A. Gentamicin
 - B. Doxycyclin
 - C. Tetracycline, rifampicin
 - D. A, B và C
 - Đ. Cả B và C
- Câu 8:** Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan không cần tránh sử dụng thuốc:
- A. Amikacin
 - B. Cefotaxim
 - C. Rifampicin
 - D. A và B
 - Đ. A, B và C
- Câu 9:** Phụ nữ có thai 3 tháng cuối (tháng thứ 7, 8, 9) tránh dùng:
- A. Penicilin
 - B. Ceftazidim
 - C. Nitrofurantoin
- Câu 10:** Để tính liều cho trẻ em, phương pháp chính xác nhất là dựa trên:
- A. Tuổi
 - B. Trọng lượng cơ thể
 - C. Diện tích bề mặt da

THỰC HÀNH

Học viên chia làm 4 nhóm, thực hành:

1. Tính liều, khoảng cách dùng thuốc cho bệnh nhân 50 tuổi, cân nặng 52 kg, chỉ số creatinin 140 $\mu\text{mol/l}$ khi dùng gentamicin và cefuroxim.
2. Tính liều paracetamol và metformin cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan.
3. Thuốc nào là tốt nhất để điều trị nấm Candida cho phụ nữ có thai 2 tháng (phân tích cụ thể lý do lựa chọn)
4. Thuốc nào là tốt nhất để điều trị viêm khớp cổ tay cho phụ nữ đang cho con bú (phân tích cụ thể lý do lựa chọn)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO, (2004), *Model formulary*
2. Bộ Y tế, (2002), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Martindal Secretorial Staff, (2002), *Martidale 33ed*, Pharmaceutical Press
4. Tài liệu Dược lý trường Y, Đại học Y Hà Nội
5. McGrawHill, (2001), *Basic and clinical pharmacology*

BÀI 7

THÔNG TIN THUỐC TRONG BỆNH VIỆN

Thời gian: 5 tiết học (2 tiết lý thuyết, 3 tiết thực hành)

MỤC TIÊU

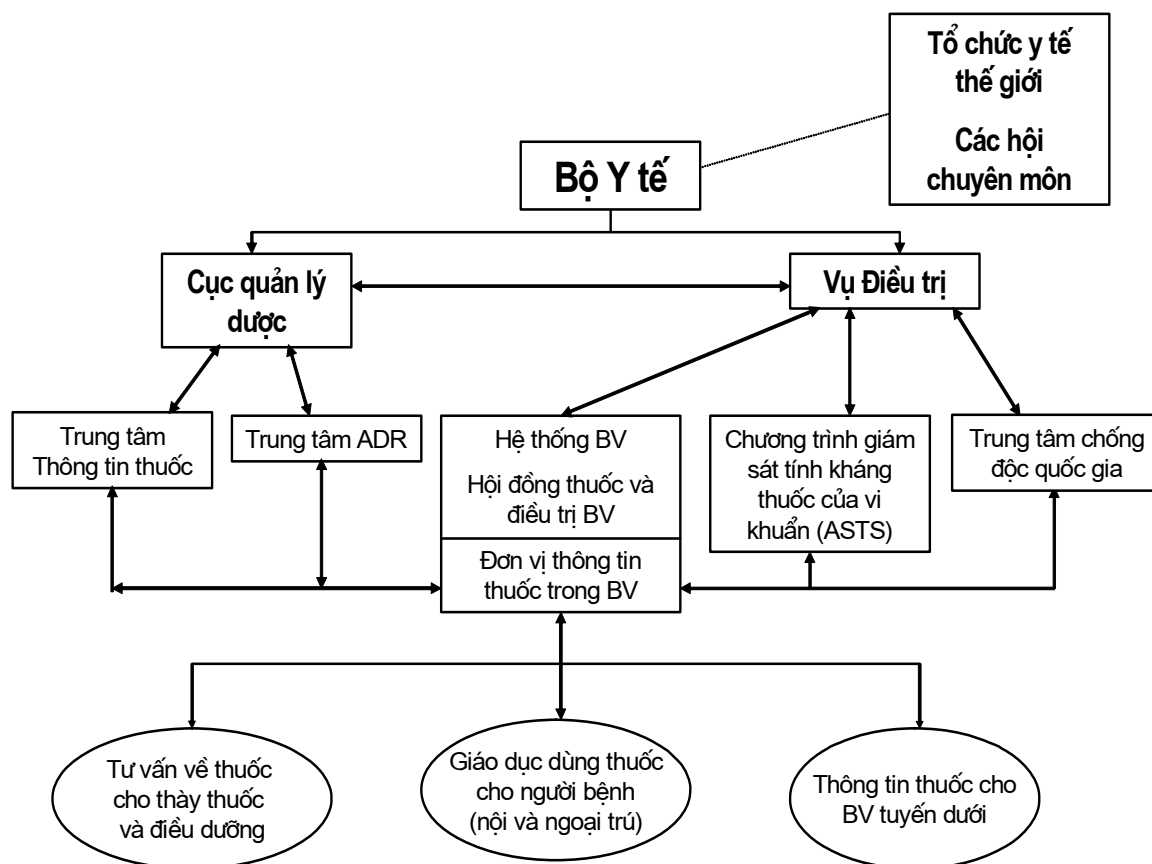
Sau khi tập huấn học viên trình bày được:

1. Tầm quan trọng của thông tin thuốc, tiêu chí về thông tin chất lượng.
2. Cách lựa chọn thông tin chất lượng từ các nguồn thông tin.
3. Cách tổ chức hoạt động Đơn vị thông tin thuốc trong bệnh viện.
4. Nội dung, phương pháp trả lời các câu hỏi thông tin.

NỘI DUNG

1. KHÁI NIỆM VỀ THÔNG TIN THUỐC

1.1. Hệ thống thông tin thuốc quốc gia



Làm cách nào để cập nhật kiến thức về thuốc: Kiến thức về thuốc luôn luôn thay đổi. Các thuốc mới liên tục xuất hiện trên thị trường và kinh nghiệm sử dụng các thuốc cũ cũng luôn được nâng cao. Các tác dụng phụ ngày càng được biết rõ hơn và các chỉ định mới cho các thuốc đang có được áp dụng ngày càng nhiều. Nói chung bác sĩ cần phải biết mọi kiến thức mới về thuốc. Chẳng hạn, nếu một bệnh do thuốc gây ra được phát hiện thì bác sĩ cần biết và ngăn ngừa kịp thời. Trong các trường hợp này sự thiếu kiến thức không được xem như một lý lẽ hợp lý để thanh minh cho việc điều trị sai.

Làm thế nào để bạn có thể cập nhật kiến thức về thuốc? Vấn đề này có thể được giải quyết theo cách thông thường: nghiên cứu tất cả các nguồn thông tin sẵn có, so sánh các ưu điểm, nhược điểm của các nguồn thông tin này và chọn các nguồn thông tin bổ ích cho riêng bạn.

1.2. Tầm quan trọng của thông tin thuốc

Thuốc (D) = Sản phẩm (S) + Thông tin (I)

Thông tin thuốc nhằm mục tiêu:

- Đảm bảo thuốc chất lượng, an toàn và hiệu quả
- Tăng cường sử dụng thuốc hợp lý an toàn
- Phục vụ mục đích giám sát và đánh giá
- Phục vụ quyết định chính xác và kịp thời.
- Nhằm sử dụng hiệu quả thời gian và tài nguyên

1.3. Các yêu cầu để sử dụng thuốc hợp lý

- Chỉ định thích hợp
- Thuốc thích hợp
- Bệnh nhân thích hợp
- Thông tin thích hợp
- Theo dõi thích hợp

Như vậy thông tin thuốc là 1 trong 5 yêu cầu quyết định sử dụng thuốc hợp lý

1.4. Tiêu chí về thông tin "chất lượng"

- Khách quan
- Không thiên vị
- Có giá trị khoa học
- Dựa trên bằng chứng
- Cập nhật

2. CÁC NGUỒN THÔNG TIN THUỐC

Có rất nhiều nguồn thông tin khác nhau về thuốc, từ các cơ sở dữ liệu quốc tế, tạp chí và sách tham khảo, cho đến các nguồn thông tin quốc gia và khu vực về thuốc, các hướng dẫn điều trị, tập san.

Một số nguồn mang tính thương mại, một số nguồn khác không mang tính chất thương mại. Thông tin có thể ở dạng nói hoặc viết, ghi trên băng từ hoặc video, có trên mạng (giao tiếp tương tác với cơ sở dữ liệu máy tính trung tâm) hoặc trên đĩa CD - ROM (Compact Disk Read - Only Memory, đĩa compact mang thông tin có thể truy cập được qua máy tính).

2.1. Thông tin từ sách

Martindale

Cuốn dược điển đích thực (Luân đôn Dược báo) - Nguồn thông tin toàn diện:

- Cung cấp thông tin về các loại thuốc chính và nghiên cứu công thức bào chế thuốc, địa chỉ hãng sản xuất thuốc...
- Liều lượng chung.
- Tóm tắt về độ ổn định và tương thích của thuốc.
- Tóm tắt tình huống về một số phản ứng có hại của thuốc.
- Thông tin điều trị bằng thuốc/ hiệu quả của thuốc.
- Nguồn thông tin được sử dụng lâu bền nhất
- Sẵn có dưới hình thức sách và đĩa CD.
- Sách thông tin hay về thuốc của Anh và thuốc ngoại.

Thông tin dược điển Mỹ (USPDI) - Rockville: Hội nghị Dược điển Mỹ

Rất toàn diện xuất bản hàng năm, cập nhật hàng tháng.

Dược thư quốc gia Anh (BNF)

Cuốn sách này chứa đựng các thông tin về sản phẩm công thức thuốc của Vương quốc Anh, thuốc mới, danh mục thuốc so sánh với giá. Cập nhật một năm hai lần và được công nhận là một tài liệu tham khảo về dược hữu dụng

Thông tin kê đơn gồm:

- Chỉ định, chống chỉ định
- Thận trọng khi sử dụng và liều dùng.

Dược thư quốc gia Việt Nam (VNDF)

Cuốn sách chứa đựng các thông tin về 16 chuyên luận chung và 500 chuyên luận thuốc riêng và 3 phụ lục.

2.2. Danh mục quốc gia về thuốc thiết yếu và các hướng dẫn điều trị

Chỉ rõ loại thuốc phù hợp cho từng tuyến điều trị (tuyến trung ương, tuyến tỉnh, trung tâm Y tế, tuyến xã). Danh mục này thường dựa trên các phương pháp điều trị được thống nhất lựa chọn để chữa các bệnh thường gặp và xác định các loại thuốc bác sĩ kê đơn có thể sử dụng. Thông thường, các sách hướng dẫn điều trị quốc gia bao gồm thông tin quan trọng về lâm sàng (lựa chọn điều trị, liều thuốc và cách dùng, khuyến cáo, tác dụng phụ, chống chỉ định, các thuốc thay thế...)

2.3. Bảng thông tin thuốc

Các ấn phẩm thường kỳ loại này rất có ích trong việc khuyến khích dùng thuốc hợp lý và được xuất bản định kỳ từ hàng tuần đến hàng quý. Các bảng thông tin thuốc là một trong những nguồn thông tin quan trọng nhất giúp bác sĩ kê đơn xác định cách dùng các thuốc

mới và cập nhật kiến thức về thuốc. Bảng thông tin thuốc có thể do nhiều đối tượng tài trợ, chẳng hạn các cơ quan chính phủ, các tổ chức chuyên môn, các bộ môn của trường đại học, các tổ chức từ thiện và các hội người tiêu dùng. Loại sách này được xuất bản ở nhiều nước và thường được cung cấp miễn phí đồng thời rất có uy tín vì thông tin nêu ra thường chính xác và không bị nhiễu. Ví dụ về các ấn phẩm loại này bằng tiếng Anh là: *Thuốc và bảng thông tin điều trị (Drug and Therapeutics Bulletin)* của Anh, *Lá thư y khoa (Medical Letter)* của Mỹ, *Người kê đơn Australia (Australian Prescriber)* của Australia. Một ấn phẩm thông tin thuốc độc lập và có giá trị bằng tiếng Pháp là *Prescrire* được cung cấp miễn phí.

Các ấn phẩm thông tin thuốc xuất hiện ngày càng nhiều ở các nước đang phát triển. Ưu điểm chính của các ấn phẩm thông tin thuốc quốc gia là các ấn phẩm này lựa chọn các lĩnh vực quan trọng cho quốc gia đó và sử dụng ngôn ngữ trong nước.

2.4. Các tạp chí Y học

Một số tạp chí Y học là tạp chí đa khoa về y như Lancet (The Lancet), Tạp chí Y học New England (the New England Journal of Medicine) hoặc Tạp chí Y khoa Anh quốc (British Medical Journal); các tạp chí khác thường mang tính chuyên khoa sâu hơn. Đa số các nước có các tạp chí quốc gia tương tự. Các tạp chí này chứa đựng nhiều thông tin quan trọng cho người kê đơn. Các tạp chí y khoa đa khoa thường xuyên đăng các bài tổng quan về điều trị. Các tạp chí chuyên khoa có nhiều thông tin về các thuốc chuyên khoa.

Các tạp chí Y học có nội dung tốt thường theo nguyên tắc "đồng nghiệp nhận xét" tức là tất cả các bài báo được gửi cho các chuyên gia có uy tín nhận xét trước khi được đăng.

Một số tạp chí không phải là tạp chí độc lập. Các tạp chí này thường không có giá trị và chỉ bao gồm các thông tin theo kiểu "dễ tiêu hóa". Các tạp chí này có cùng đặc tính: miễn phí, nhiều quảng cáo hơn là bài báo, không do các tổ chức chuyên môn xuất bản, không công bố các công trình gốc, không được các chuyên gia xem xét trước khi đăng, thiếu các bài tổng quan. Ở các nước công nghiệp, các tạp chí này thường được quảng cáo đến các bác sĩ với lý do "là một cách tiết kiệm thời gian". Trên thực tế, đọc các tạp chí này mới là lãng phí thời gian vì thế mà loại tạp chí này thường bị gọi là loại "tạp chí vứt đi". Cũng cần rất thận trọng với các phụ trương của tạp chí Y học. Nhiều khi các phụ trương này thường đăng các báo cáo tại các hội nghị được các công ty tài trợ; nhiều khi toàn bộ phụ trương cũng được tài trợ bởi các công ty này.

Vì vậy không nên nghĩ rằng tất cả các bài báo tổng quan hoặc công trình nghiên cứu được đăng đều là các công trình khoa học nghiêm túc. Hàng nghìn "tạp chí Y học" được xuất bản và có chất lượng rất khác nhau. Chỉ có một số lượng nhỏ là có chất lượng khoa học và đăng các bài báo được các chuyên gia xem xét. Nếu nghi ngờ về chất lượng khoa học của một tạp chí, hãy tìm hiểu đối tượng nào tài trợ tạp chí đó, hãy trao đổi với các đồng nghiệp lớn tuổi hơn, hãy kiểm tra xem tên tạp chí này có được liệt kê trong Danh sách y khoa (Index Medicus) là cuốn sách đăng tên của tất cả các tạp chí có uy tín hay không.

2.5. Thông tin nói

Một cách khác để cập nhật thông tin là tham khảo kiến thức của các chuyên gia, đồng nghiệp, dược sĩ, tham gia các khoá đào tạo sau đại học hệ tại chức hay chính quy hoặc tham gia vào các Hội đồng điều trị. Các Hội đồng thuốc và điều trị ở cơ sở bệnh viện gồm các bác sĩ chuyên khoa, dược sĩ lâm sàng. Kiến thức chuyên môn sâu của bác sĩ chuyên khoa có thể không phải lúc nào cũng áp dụng vào trường hợp cụ thể. Một số công cụ chẩn đoán và phương pháp điều trị có thể quá phức tạp hoặc không sẵn có ở mức độ chăm sóc sức khoẻ ban đầu.

2.6. Các trung tâm thông tin thuốc

Trung tâm thông tin thuốc, trung tâm thông tin chống độc. Nhân viên Y tế có thể gọi điện xin giải đáp các vấn đề liên quan đến sử dụng thuốc, độc tính... Phương tiện thông tin hiện đại, chẳng hạn máy tính nối mạng và CD-ROM đã giúp nâng cao đáng kể khả năng truy nhập

các kho dữ liệu lớn. Nhiều cơ sở dữ liệu chính như *Tác dụng phụ của thuốc của Martindale và Meyler (Martindale and Meyler's Side effects of Drugs)* có thể truy cập được qua mạng thông tin điện tử.

Nếu các trung tâm thông tin thuốc trực thuộc Cục Dược của Bộ Y tế thì thông tin thường tập trung vào thuốc. Các trung tâm bố trí tại các bệnh viện thực hành và trường đại học tổng hợp thì có thể có định hướng lâm sàng hơn.

2.7. Thông tin vi tính hóa

Các hệ thống thông tin thuốc được vi tính hoá lưu trữ toàn bộ thông tin về từng bệnh nhân đang được xây dựng. Một số hệ thống khá phức tạp và gồm nhiều phần khác nhau để xác định tương tác thuốc và chống chỉ định. Một số hệ thống chứa các thông tin về hướng dẫn điều trị cho từng chẩn đoán, cung cấp cho bác sĩ kê đơn một số thuốc được chỉ định để lựa chọn bao gồm cả liều thuốc, cách dùng, và tổng số thuốc muốn vậy thông tin phải được cập nhật thường xuyên từ nguồn thông tin khách quan. Hệ thống thông tin vi tính hoá sẽ rất có ích cho công việc kê đơn thuốc. Tuy nhiên, máy tính không thể thay thế người bác sĩ lựa chọn thuốc và điều chỉnh cho phù hợp với từng bệnh nhân.

2.8. Các nguồn thông tin từ ngành công nghiệp dược phẩm

Thông tin từ ngành công nghiệp dược phẩm thường rất sẵn có qua các kênh thông tin khác nhau: nói, viết và vi tính hoá. Ngân sách tiếp thị của ngành này rất lớn và thông tin được đưa ra rất hấp dẫn và dễ hiểu. *Tuy nhiên, các nguồn thông tin thương mại thường chỉ tập trung vào các khía cạnh tốt của sản phẩm và bỏ qua hoặc nói rất ít đến các mặt không tốt.* Thông thường ngành công nghiệp dược phẩm sử dụng cách tiếp cận "nhiều kênh". Điều này có nghĩa là thông tin được cung cấp bằng nhiều cách: thông qua các trình dược viên (thậm chí còn chia ra nam và nữ), quảng cáo tại các cuộc họp chuyên môn của bác sĩ, quảng cáo trên tạp chí và gửi thư trực tiếp.

Nghiên cứu ở nhiều nước cho thấy 90% bác sĩ đã từng gặp trình dược viên và một bộ phận đáng kể dựa vào các trình dược viên để thu thập thông tin về thuốc điều trị. Tuy nhiên nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng khi bác sĩ càng dựa nhiều vào các nguồn thông tin thương mại thì họ càng có xu hướng kê đơn không đúng mực.

Khi quyết định sử dụng dịch vụ của các trình dược viên để cập nhật kiến thức về thuốc, cần cân nhắc các lợi ích tiềm tàng với các lợi ích thu được thông qua việc đọc các thông tin so sánh khách quan từ tạp chí.

Bao giờ cũng yêu cầu được cung cấp các nguồn tham khảo chính thức về tính hiệu quả và an toàn. Thậm chí trước khi đọc thông tin tham khảo thì bản thân tên và chất lượng tạp chí đăng thông tin này cũng nói lên nhiều điều về chất lượng của công trình nghiên cứu về loại thuốc đó. Cần lưu ý rằng đa số các thuốc mới được quảng cáo trên thị trường thường không đưa ra được các ưu thế điều trị thật sự mà thường được biết đến dưới cái tên châm biếm "thuốc của tôi cũng thế". Nói cách khác, các thuốc "mới" này thường có thành phần hoá học và tác động tương tự các sản phẩm khác trên thị trường. Sự khác nhau thường chỉ nằm ở giá cả; các thuốc mới được quảng cáo thường bao giờ cũng đắt nhất! *Gặp các trình dược viên là cần thiết để tìm hiểu về các thuốc mới, nhưng thông tin cần phải được xác minh và so sánh với các nguồn thông tin khách quan và nghiêm túc.*

Thông tin về thuốc từ các nguồn mang tính thương mại thường cũng được đăng tải trong các bài báo về thuốc mới, các bài báo khoa học trong các tạp chí chuyên môn. Ngành công nghiệp dược cũng là nhà tài trợ chính cho các hội nghị và hội thảo khoa học. Ranh giới giữa thông tin khách quan và thông tin mang tính quảng cáo nhiều khi không rõ ràng.

Sử dụng thông tin từ nguồn thương mại như một nguồn thông tin thuốc duy nhất là không phù hợp để cập nhật kiến thức. Mặc dù đây là một cách lấy thông tin dễ dàng, thông tin từ các nguồn thương mại thường bị nhiễu theo hướng quảng cáo cho một sản phẩm nhất định do đó có thể dẫn tới kê đơn không hợp lý.

Nếu sử dụng thông tin từ nguồn thương mại thì nên theo các quy tắc sau đây:

- Thứ nhất, hãy tìm hiểu nhiều thông tin hơn là những gì có trong quảng cáo.
- Thứ hai, cần tìm kiếm các tài liệu tham khảo và xem xét về chất lượng của các nguồn này. Chỉ có các tài liệu tham khảo được đăng trong các tạp chí Y học có chất lượng và được các chuyên gia độc lập kiểm tra mới nên sử dụng. Sau đó cần kiểm tra chất lượng của phương pháp nghiên cứu mà trên cơ sở đó bài báo đưa ra kết luận.
- Thứ ba, hỏi lại các đồng nghiệp, nhất là các chuyên gia trong lĩnh vực nghiên cứu có kiến thức về thuốc. Cuối cùng, bao giờ cũng cần thu thập thông tin từ các nguồn không bị nhiễu trước khi bắt đầu sử dụng thuốc để kê đơn. Đừng bắt đầu bằng việc sử dụng các thuốc mẫu được cung cấp miễn phí cho vài bệnh nhân hoặc người thân, và không được đưa ra kết luận riêng của mình trên cơ sở chỉ điều trị vài bệnh nhân.

Tuy vậy, thông tin từ các nguồn thương mại có thể bổ ích về nhiều mặt, nhất là để biết các hướng phát triển mới của thuốc.

2.9. Các Website thông tin thuốc (Drug Information Websites)

- www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation
- www.cochrane.org
- www.usp.org (*Dược điển Mỹ - United States Pharmacopeia*)
- www.ashp.org (*Hội dược sĩ Y tế Mỹ - American Society of Health - System Pharmacists*)
- www.med.uc.edu.aahsl (*Hiệp hội các Thư viện y học Hàn lâm - Association of Academic Health Sciences Libraries*).
- www.prn.usm.my (*Trung tâm thông tin thuốc, thông tin chống độc quốc gia Malaysia*)
- www.cimsi.org.vn/CucQuanLyDuoc.htm (*Cục quản lý Dược Việt Nam*)

3. LỰA CHỌN THÔNG TIN TỪ NHIỀU NGUỒN THÔNG TIN

Ưu điểm và nhược điểm của các nguồn thông tin thuốc khác nhau đã được mô tả ở trên. Số lượng và chủng loại thông tin cũng khác nhau ở mỗi nước và tùy theo hoàn cảnh cụ thể. Cần biết cách cập nhật kiến thức bằng cách lập danh sách tất cả các nguồn thông tin mà ta có thể tiếp cận. Nên cố gắng tìm được ít nhất một nguồn thông tin từ mỗi loại nêu sau đây: (1) tạp chí Y học; (2) bảng thông tin thuốc; (3) sách tham khảo về dược lý; (4) các Hội đồng điều trị, chuyên gia hoặc tham gia các khoá đào tạo sau đại học.

Mặc dù nguồn thông tin cơ bản sử dụng trong thực tế kê đơn hàng ngày, đôi khi vẫn có thể gặp một vấn đề mới và khó giải quyết, do đó cần thêm các nguồn thông tin khác. Có thể tham khảo các sách dược lý hoặc sách tham khảo về lâm sàng, bảng thông tin thuốc, tư vấn các chuyên gia (dược sĩ, bác sĩ chuyên khoa, đồng nghiệp), các bách khoa thư về thuốc hoặc dược điển.

Hạn chế của các thông tin từ nguồn thương mại

Nếu thấy rằng thông tin này vẫn có phần giá trị thì nên tuân theo các quy tắc đã nói đến ở trên. Đặc biệt là không nên chỉ sử dụng các thông tin có nguồn gốc thương mại mà không chú ý đến các nguồn thông tin khác.

Làm thế nào để đọc tài liệu một cách có hiệu suất cao?

Đọc các bài báo:

Nhiều bác sĩ gặp khó khăn vì muốn đọc mọi thứ một lúc. Lý do chính là thiếu thời gian và số lượng tài liệu tham khảo nhận được quá nhiều. Vì thế cần có phương pháp cụ thể để sử dụng thời gian một cách hiệu quả nhất. Có thể tiết kiệm thời gian khi đọc các tạp chí lâm sàng bằng cách xác định trước các bài báo đáng để đọc thông qua các bước sau:

- Xem lướt qua **tên bài** để xem có bổ ích cho bạn không. Nếu không nên chuyển sang bài khác.
- Xem **tên tác giả**. Một người đọc có kinh nghiệm thường biết các tác giả có uy tín. Nếu không, bạn không nên đọc bài báo đó. Nếu gặp các tác giả mới, có thể đọc nhưng cần thận trọng lựa chọn.
- Đọc **tóm tắt** bài báo. Điều quan trọng là cần chú ý xem kết luận của bài báo có cần cho mình không. Nếu không quan trọng, không nên đọc bài báo đó.
- Xem xét bối cảnh nghiên cứu xem có phù hợp với trường hợp của mình không và kết luận của bài báo có thể **áp dụng** vào công việc không. Ví dụ kết luận của một bài báo nghiên cứu trong bệnh viện có thể không có giá trị nhiều với trường hợp bạn là bác sĩ chăm sóc sức khỏe ban đầu. Nếu sự khác biệt giữa bối cảnh nghiên cứu của bài báo và hoàn cảnh của mình quá lớn thì không cần đọc bài báo.
- Hãy kiểm tra phần **"đối tượng và phương pháp nghiên cứu"**. Nếu đồng ý với phương pháp nghiên cứu thì hãy bàn tới việc kết luận của bài báo có dùng được không.
- Kiểm tra kỹ phần **tài liệu tham khảo**. Nếu hiểu rõ lĩnh vực mình làm thì sẽ biết ngay tác giả có trích dẫn đủ các tài liệu tham khảo quan trọng nhất không. Nếu không, cần rất thận trọng.

Đọc thử nghiệm lâm sàng cần biết một số nguyên tắc sau:

- **Thứ nhất**, các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, áp dụng phương pháp mù đôi, thường cho các thông tin về tính hiệu quả của phương pháp điều trị. Các thử nghiệm lâm sàng không áp dụng thiết kế nghiên cứu như trên thường cho kết quả bị nhiễu.
- **Thứ hai**, một thử nghiệm lâm sàng cần mô tả đầy đủ các phần sau:
 - + (1) bệnh nhân tham gia nghiên cứu, số lượng, giới tính, tuổi, các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ ;
 - + (2) cách dùng thuốc: liều lượng, đường vào, số lần và tần số, kiểm tra tình trạng không tuân thủ điều trị, thời gian điều trị;
 - + (3) phương pháp thu thập số liệu và đánh giá hiệu quả điều trị;
 - + (4) mô tả các phương pháp xử lý thống kê và phương pháp để kiểm soát tình trạng số liệu bị nhiễu.
- **Cuối cùng**, cần để ý đến ý nghĩa lâm sàng của kết luận đưa ra chứ không chỉ ý nghĩa thống kê. Nhiều khác biệt thống kê quá nhỏ nên không có ý nghĩa thực tế về mặt lâm sàng.

Nhiều khi các nguồn thông tin khác nhau đưa ra các thông tin trái ngược. Nếu có nghi ngờ, trước hết cần kiểm tra phương pháp nghiên cứu vì các phương pháp nghiên cứu khác nhau có thể cho ra các kết quả khác nhau. Sau đó cần xem lại quần thể nghiên cứu xem quần thể nào phù hợp hơn với trường hợp mà ta cần tìm hiểu không. Nếu vẫn còn nghi ngờ, nên đợi thêm một thời gian khi có các bằng chứng rõ ràng hơn rồi hãy quyết định chọn thuốc nào.

Cập nhật kiến thức không chỉ là một công việc khó khăn đối với người bác sĩ kê đơn ở tất cả các nước, cần nắm được nguyên tắc, phương pháp đúng đắn để sử dụng tối đa khả năng tiếp cận các thông tin cơ bản là một việc quan trọng để có thể giúp bệnh nhân

có được lợi ích tối đa khi điều trị bằng các thuốc do bác sĩ kê đơn. Hãy thận trọng và hiểu rõ các ưu nhược điểm của các nguồn thông tin khác nhau và dành thời gian nghiên cứu các thông tin đáng giá.

4. TỔ CHỨC HOẠT ĐỘNG ĐƠN VỊ THÔNG TIN THUỐC TRONG BỆNH VIỆN

4.1. Tổ chức hoạt động Đơn vị thông tin thuốc trong bệnh viện

4.1.1. Cơ sở vật chất

Tùy thuộc vào tuyến, vào mức độ công tác thông tin mà thiết bị cần thiết cũng khác nhau. Nên tận dụng các trang thiết bị hiện có của bệnh viện và của khoa dược. Thông thường nên có một số trang thiết bị như bàn ghế, giá sách, tủ đựng tài liệu, điện thoại, nếu có thể trang bị máy tính, nối mạng internet.

4.1.2. Người làm thông tin

Thông thường đơn vị thông tin thuốc do dược sĩ đảm nhiệm, nhưng cũng có thể là bác sĩ tùy tình hình thực tế của đơn vị. Người làm công tác thông tin phải có các yếu tố sau:

- Nhiệt tình, ham hiểu biết và có trách nhiệm;
- Biết ngoại ngữ, tối thiểu là tiếng Anh;
- Được đào tạo về nghiệp vụ thông tin;
- Có kiến thức dược lý lâm sàng, kiến thức dược lâm sàng;
- Có kiến thức sử dụng thuốc trong lâm sàng.

4.1.3. Nguồn tài liệu

Nguồn tài liệu chính thức, khách quan, đầy đủ, chính xác, phi thương mại. Nguồn tài liệu dựa trên yêu cầu thực tế của bệnh viện đặt ra. Theo cách sắp xếp bố trí của người phụ trách thông tin, nguồn tài liệu gồm:

Tài liệu gốc:

- Đầy đủ danh mục tài liệu cần phải cho một đơn vị thông tin thuốc trong bệnh viện: dược điển, dược thư, quy chế chuyên môn, tập san Dược lâm sàng, tập san Dược học, tập san Y học thực hành...
- Tài liệu từ nguồn INRUD, WHO
- Tài liệu từ Cục quản lý Dược Việt Nam: tài liệu thuốc cho phép lưu hành đã được Bộ Y tế Việt Nam hoặc nước sở tại chấp nhận tài liệu này do các nhà cung cấp thuốc hoặc thông tin tuyến trên cung cấp.
- Tài liệu từ Trung tâm quốc gia theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR - Adverse Drug Reaction), Trung tâm thông tin thuốc quốc gia.
- Tài liệu từ Trung tâm chống độc quốc gia
- Hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế (Vụ Điều trị).

Tài liệu tham khảo:

- Các sách, báo, tạp chí trong nước, ngoài nước.
- Kinh nghiệm sử dụng do Hội đồng thuốc của bệnh viện xây dựng.
- Kinh nghiệm sử dụng của các đơn vị khác được đúc kết và thừa nhận.
- Nguồn tài liệu thường được tồn trữ dưới dạng thư viện hoặc tủ sách
- Tài liệu cập nhật: Nguyên tắc đầu tiên của hoạt động thông tin thuốc là cập nhật thông tin, nhờ có cập nhật thông tin mà nguồn cung cấp thông tin luôn đảm bảo tính đầy đủ, chính xác. Ví dụ nếu nói về aspirin mà chỉ biết các chỉ định hạ nhiệt, giảm đau, chống viêm thì không đủ, mà phải biết các khám phá mới đây về khả năng ngăn ngừa bệnh tim mạch của aspirin.
- Thông tin phản hồi: Đơn vị thông tin thuốc trong bệnh viện thu thập, xử lý thông tin từ thầy thuốc điều trị và người bệnh trong quá trình điều trị chuyển lên đơn vị cung cấp thông tin tuyến trên.

Chú ý: Đối với một thuốc thường có hai loại tài liệu:

- Tài liệu gốc: Là tất cả các tài liệu có liên quan đến thuốc do nhà sản xuất cung cấp được kiểm chứng và được Bộ Y tế (hoặc cơ quan quản lý cấp tương đương) công nhận. Tài liệu này phản ánh bản chất của thuốc.
- Tài liệu tham khảo, bổ sung: Là các tài liệu liên quan đến thuốc phản ánh quan điểm riêng về thuốc đó mà chưa có kết luận của Bộ Y tế.
- Hình thức lưu trữ tài liệu phổ biến hiện nay là thư viện (tủ sách) và máy vi tính.

4.2. Nội dung thông tin thuốc

Phản ứng có hại và các nguy hại của thuốc

Các khuyến cáo về: Liều dùng; Dược động học và sinh khả dụng so sách giữa các thuốc dưới các tên biệt dược; Các báo cáo thẩm định thuốc.

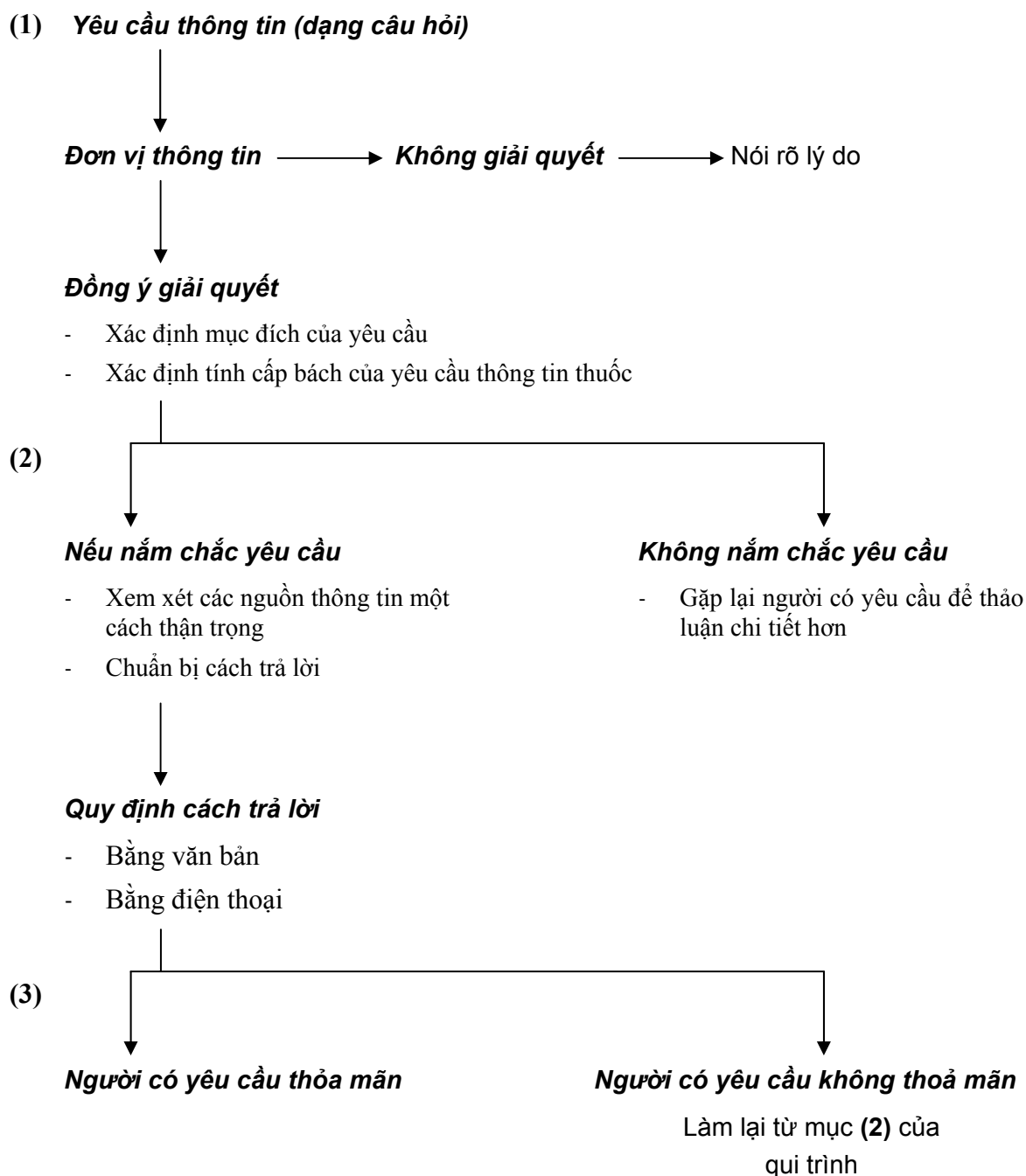
Các thông tin về:

- Điều trị: cách xử lý, điều trị trong trường hợp dùng thuốc quá liều và ngộ độc do dùng thuốc. Thuốc thay thế khi người bệnh không đáp ứng với thuốc đang điều trị
- Kinh nghiệm sử dụng thuốc trong điều trị của các Hội đồng thuốc và điều trị tuyến trên cho tuyến dưới và thông tin phản hồi từ tuyến dưới lên tuyến trên.

Các thông báo:

- Những thuốc được phép lưu hành tại Việt Nam.
- Những thuốc đã bị thu hồi và bị cấm ở Việt Nam và ở các nước khác.

4.3. Quy trình giải quyết một yêu cầu thông tin thuốc



4.4. Cách thu thập câu hỏi thông tin

- Dùng điện thoại để tiếp nhận và trả lời yêu cầu trực tiếp từ thầy thuốc và điều dưỡng.
- Với thông tin không cần ngay: Dùng thùng thư (hoặc cặp) để tại các khoa phòng, người có nhu cầu (bác sĩ, dược sĩ, cán bộ Y tế khác hoặc người bệnh) viết câu hỏi lên giấy, bỏ vào thùng thư (hoặc cặp), cứ 2h đến 1/2 ngày cán bộ thông tin mở thùng thư hoặc lấy cặp, đưa về Đơn vị thông tin thuốc (hoặc khoa Dược).

4.5. Trả lời một câu hỏi về thông tin thuốc

Luôn trả lời 5 câu hỏi chính sau:

- Ai (WHO)
- Cái gì (WHAT)
- Tại sao (WHY)
- ở đâu (WHERE)
- Khi nào (WHEN)

Chỉ tư vấn dùng thuốc không cần kê đơn (OTC: over the counter) cho người bệnh nội trú và ngoại trú. Đối với thuốc kê đơn thì chỉ trả lời yêu cầu từ người bệnh sau khi đã có trao đổi và được sự đồng ý của thầy thuốc điều trị.

Ai là người hỏi?

Trước khi trả lời thông tin cần biết trình độ chuyên môn của người hỏi:

- Họ là bác sĩ hay chuyên gia?
- Họ là dược sĩ, điều dưỡng hay hộ lý bệnh viện?
- Họ là bệnh nhân hay là một bà mẹ có con nhỏ?

Sau đó chuẩn bị trả lời theo nguyên tắc sau:

- Trả lời thông tin trên cơ sở bằng chứng một cách toàn diện với những người có chuyên môn sâu. Vì người hỏi thông tin càng có trình độ hoặc chuyên môn cao thì câu hỏi càng khó.
- Trả lời một cách đơn giản, dễ hiểu đối với câu hỏi về thông tin thuốc từ cộng đồng.

Câu hỏi về vấn đề gì? Yêu cầu thông tin gì? Để phân loại thông tin chính xác, vì cần hiểu câu hỏi để chuẩn bị kiến thức cho thông tin. Thao tác này yêu cầu người dược sĩ phải đặt câu hỏi với người thông tin. Trước hết hãy xác định thực chất câu hỏi là gì có nghĩa là xác định thực chất người hỏi muốn biết cái gì? Sau đó phân loại câu hỏi theo các nhóm sau:

- Nhận dạng thuốc/ sinh khả dụng của thuốc.
- Dược động học.
- Liều lượng.
- Phản ứng có hại, tác dụng phụ.
- Thuốc được lựa chọn? Hiệu quả?
- Tương tác/ tương kỵ của thuốc
- Ngộ độc thuốc.
- Các vấn đề khác

Tại sao người hỏi lại yêu cầu trả lời câu đó?

Khi mục đích của câu hỏi là chung chung, chỉ cần trả lời chung chung. Để trả lời các thắc mắc có liên quan đến người bệnh, cần biết thông tin về người bệnh trước khi giải đáp đầy đủ. Lấy thông tin từ người bệnh và gia đình để tìm hiểu chi tiết về người bệnh: Tên

tuổi, cân nặng, giới tính; Tiền sử bệnh tật, tiền căn dị ứng và phản ứng có hại của thuốc; Chức năng gan, thận...

Câu hỏi bắt nguồn từ đâu?

Tính cấp bách và tầm quan trọng của câu hỏi phụ thuộc vào nguồn gốc của câu hỏi để biết được khi nào thì cần trả lời câu hỏi đó. Thông thường hay gặp các câu hỏi từ khoa khám bệnh (bệnh nhân ngoại trú); Khoa cấp cứu, Khoa hồi sức tích cực; Tại nhà.

Khi nào thì cần trả lời?

Nên giải đáp thắc mắc càng nhanh càng tốt, nhưng không bao giờ được bỏ qua tính chính xác và đầy đủ của thông tin. Lấy ý kiến của người thứ hai nếu như còn nghi ngờ câu chuẩn bị trả lời của mình. Không bao giờ ngại đề cập vấn đề đó với người có thể giúp trả lời đầy đủ, chính xác. Nếu không biết cứ trả lời là không biết và hứa sẽ gọi lại cho người hỏi.

Bốn bước cơ bản chuẩn bị câu trả lời:

- *Bước 1:* Đánh giá và sử dụng tất cả các nguồn tham khảo đã tra cứu để tìm câu trả lời.
- *Bước 2:* Ghi chép lại những nội dung từ những nguồn tham khảo, làm rõ và/ hoặc trả lời câu hỏi yêu cầu.
- *Bước 3:* Tóm tắt rõ ràng thông tin đã chọn.
- *Bước 4:* Trả lời "miệng" và/ hoặc trả lời bằng văn bản chính thức.

Hình thức trả lời:

Trả lời qua điện thoại: Chuẩn bị sẵn sàng trả lời những câu hỏi khác của người đặt câu hỏi khi nghe thông tin giải đáp.

Trả lời bằng văn bản luôn đưa đủ các thông tin sau:

- Thông tin giới thiệu hoặc kiến thức về vấn đề trả lời.
- Tóm tắt và thảo luận về việc nghiên cứu các tài liệu thông tin thuốc (kể cả các bảng, biểu và đồ thị nếu cần) theo trình tự thời gian.
- Kết luận rút ra từ tài liệu thông tin thuốc.
- Ghi mục lục các tài liệu sử dụng trong thao tác trả lời câu hỏi.

Hướng dẫn chung cách trả lời:

- Nên liên lạc với người yêu cầu thông tin trong một thời gian cụ thể, ngay cả khi bạn chưa có câu trả lời.
- Tránh dùng những cụm từ như “theo tôi” hoặc “theo tôi... không...”. Nếu bạn không tìm được câu trả lời, đừng phỏng đoán.
- Không bao giờ sử dụng những nội dung trừu tượng không thực tế khi giải đáp.
- Hỏi người yêu cầu thông tin xem thông tin bạn cung cấp đã đầy đủ chưa.
- Hỏi xem người yêu cầu thông tin có cần thêm thông tin không. Để xác định xem thực tế người yêu cầu thông tin đã hỏi đúng cái cần hỏi chưa và bạn đã trả lời đúng chưa. Để xác định liệu câu trả lời hay gợi ý đó đã được chấp nhận chưa và nếu được chấp nhận thì đã có tác động gì đến kết quả điều trị của bệnh nhân.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu hỏi đúng sai

Câu 1: Khi trả lời câu hỏi thông tin có thể dùng các cụm từ “theo tôi”, “theo tôi ...không...”

- A. Đúng
- B. Sai

Câu 2: Cần phải lưu lại câu hỏi, tên tài liệu tham khảo và nội dung trả lời thông tin thuốc

- A. Đúng
- B. Sai

Câu 3: Chỉ sử dụng thông tin thương mại là đủ để tìm thông tin cập nhật về thuốc

- A. Đúng
- B. Sai

Câu 4: Thông tin vi tính hoá rất tốt cho kê đơn của bác sĩ nhưng không thể thay thế được việc lựa chọn thuốc của bác sĩ cho người bệnh

- A. Đúng
- B. Sai

Câu 5: Các tạp chí The Lancet, The new England journal of medicine, British medical journal là tạp chí thông tin có chất lượng

- A. Đúng
- B. Sai

Câu 6: Các sách Martindale, USPDI, BNF là sách có thông tin chất lượng

- A. Đúng
- B. Sai

Câu 7: Thông tin thuốc là một phần của thuốc

- A. Đúng
- B. Sai

Câu 8: Thông tin thuốc là chìa khoá để sử dụng thuốc hợp lý

- A. Đúng
- B. Sai

Câu 9: Piperacilin là một penicilin dùng để điều trị nhiễm khuẩn do pseudomonas

- A. Đúng
- B. Sai

Chọn một câu trả lời đúng nhất trong số các câu A, B, C, D...

Câu 10: Thông tin thuốc trong bệnh viện nhằm mục đích:

- A. Tư vấn cho thầy thuốc kê đơn hợp lý cho người bệnh
- B. Thông báo các loại thuốc mới, có hiệu lực điều trị cao cho bác sĩ kê đơn
- C. Thông tin giáo dục người bệnh dùng thuốc an toàn
- D. Cả A và B
- Đ. Cả A và C

E. Cả A, B và C

Câu 11: Muốn làm được thông tin thuốc, người làm công tác thông tin cần:

- A. Nhiều tài liệu về thuốc mới lưu hành
- B. Được đào tạo nghiệp vụ thông tin
- C. Biết tiếng Anh
- D. Có kiến thức sử dụng thuốc trên lâm sàng
- Đ. Nhiệt tình, có trách nhiệm
- E. Cả A, B và C
- F. Cả B, C, D và Đ

Câu 12: Thông tin về thuốc chất lượng nhất từ nguồn:

- A. Hãng thuốc
- B. Thuốc & biệt dược
- C. Dược thư quốc gia Việt Nam
- D. Martindale
- Đ. MIMS Việt Nam
- E. VIDAL Việt Nam
- F. Cả C và D
- G. Cả Đ và E

Câu 13: Đơn vị thông tin thuốc trong bệnh viện là

- A. Một bộ phận của Hội đồng thuốc và điều trị, gắn với khoa Dược
- B. Là một bộ phận của bệnh viện

Câu 14: Khi thiếu thời gian mà số tài liệu tham khảo thông tin thuốc lại quá nhiều, anh (chị) lựa chọn tài liệu tham khảo như thế nào?

- A. Tham khảo ý kiến đồng nghiệp
- B. Xem lướt tên bài, tên tác giả, phần tóm tắt và kết luận
- C. Tài liệu có áp dụng được cho công việc hay không?
- D. Chỉ đọc các tạp chí quen thuộc
- Đ. Kiểm tra phần “đối tượng và phương pháp nghiên cứu” và “tài liệu tham khảo”
- E. Cả A, B, C và D
- F. Cả B, C, D và Đ
- G. Cả B, C và Đ

Câu 15: Đọc thông tin thương mại theo nguyên tắc sau:

- A. Tìm hiểu thông tin hơn những điều có trong quảng cáo
- B. Tìm tài liệu tham khảo và đánh giá chất lượng của những tài liệu này.
- C. Hỏi chuyên gia trong lĩnh vực nghiên cứu về thuốc này
- D. Thu thập thông tin từ nguồn khách quan
- Đ. Thử sử dụng thuốc mẫu rồi tự đưa ra kết luận
- E. Cả A, B, C, D và Đ
- F. Cả A, B, C và D

Câu 16: Cập nhật thông tin trên tài liệu:

- A. Tập san Y học, sách dược lý, tài liệu đào tạo sau đại học
- B. Dược thư quốc gia Việt Nam, Martindale, BNF (dược thư Anh), Vidal Pháp
- C. Tìm thông tin điện tử trên Website: Cochrane, Medline
- D. Tham khảo thông tin thương mại
- Đ. Dùng thử thuốc mẫu của hãng rồi rút kinh nghiệm
- E. Cả A, B, C và Đ
- F. Cả A, B, C và D

Câu 17: Chuẩn bị câu trả lời về thông tin thuốc gồm:

- A. Đánh giá và sử dụng các nguồn tham khảo tìm câu trả lời
- B. Ghi chép nội dung từ nguồn tham khảo để chuẩn bị trả lời
- C. Tóm tắt thông tin
- D. Trả lời bằng văn bản hoặc miệng
- E. Lấy ý kiến người hỏi xem đã hài lòng với câu trả lời hay chưa
- F. Cả A, B, C và D

Điền từ vào chỗ trống

Câu 18: Các bước trả lời câu hỏi thông tin thuốc:

- Bước 1: Đánh và sử tất cả các nguồn tham khảo đã tra cứu để tìm câu trả lời.
- Bước 2: Ghi chép lại những từ những nguồn tham khảo, làm rõ và/ hoặc trả lời câu hỏi yêu cầu.
- Bước 3: Tóm tắt rõ ràng đã chọn.
- Bước 4: Trả lời "miệng" và/ hoặc trả lời bằng chính thức.

Câu 19: Có thể tra cứu để tìm thông tin về xử lý ADR nhanh nhất

từ.....

Câu 20: Imipenem là một thuốc thuộc nhóm thuốc.....

THỰC HÀNH

Học viên được chia làm 4 nhóm thực tập

Phần 1: Tìm những thông tin sau từ các tài liệu tham khảo:

- Thông tin về phản ứng có hại của paracetamol, cách xử lý (thuốc giải độc) khi ngộ độc gan do paracetamol
- Tìm thông tin về sử dụng vitamin C, các khuyến cáo khi dùng vitamin C liều cao kéo dài
- Tìm thông tin về định hướng sử dụng thuốc nhóm cephalosporin

Phần 2: Tìm thông tin từ internet về:

- Sử dụng và chống chỉ định của Adalat
- Sử dụng địa chỉ medline để tìm thông tin về thuốc Cefotiam
- Tìm thông tin về sử dụng ginkgo biloba

Phần 3: Tìm thông tin từ phần mềm eTG 2004 trên máy tính

- Số lần dùng thuốc nhóm aminoglycosid hợp lý trong ngày (đối tượng đặc biệt không dùng thuốc theo cách thông thường)
- Hướng dẫn điều trị viêm phổi mắc phải trong cộng đồng và trong bệnh viện
- Hướng dẫn điều trị hen.

Phần 4: Tập đóng vai: 1 người hỏi thông tin và 1 người trả lời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tạp chí Thông tin y dược
2. Tạp chí Dược học
3. Tạp chí Y học thực hành
4. Tạp chí Dược lâm sàng

BÀI 8

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DƯỢC THƯ QUỐC GIA VIỆT NAM

Thời gian: 2 tiết học (1 tiết lý thuyết, 1 tiết thực hành)

MỤC TIÊU

Sau khi tập huấn học viên trình bày được:

1. *Khái niệm về Dược thư quốc gia Việt Nam (DTQGVN)*
2. *Tầm quan trọng của DTQGVN trong công tác hướng dẫn sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả.*
3. *Nắm vững nội dung DTQGVN và cách sử dụng DTQGVN để tra cứu thông tin về thuốc nhằm hướng tới việc sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả.*

NỘI DUNG

1. GIỚI THIỆU CHUNG

Từ nhiều năm qua, các nhà khoa học là các bác sĩ, dược sĩ đã tổ chức biên soạn, xuất bản một số tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc phục vụ nhu cầu của đông đảo cán bộ Y tế và nhân dân. Đặc biệt những năm gần đây, khi nền kinh tế Việt Nam hoạt động theo cơ chế thị trường, những tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc của một số công ty dược phẩm trong nước và nước ngoài luôn được cập nhật, phát hành rộng rãi, là các tài liệu tra cứu về sử dụng thuốc khá phổ biến. Tuy nhiên, các ấn phẩm do các công ty hay các nhà sản xuất phát hành khó tránh khỏi tính thương mại và không đề cập toàn diện đến các nội dung liên quan đến thuốc và cách sử dụng thuốc, đặc biệt là các tác dụng phụ có hại. Một tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc cung cấp những thông tin khoa học, đúng đắn, khách quan do Bộ Y tế chính thức ban hành luôn là niềm mong mỏi của các cán bộ Y tế.

Để đáp ứng yêu cầu cấp thiết nói trên, Bộ Y tế đã giao cho Hội đồng Dược điển - Ban chỉ đạo biên soạn Dược thư Quốc gia Việt Nam (DTQGVN) tổ chức biên soạn tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc do Bộ Y tế chính thức ban hành gọi là **Dược thư quốc gia Việt Nam**.

DTQGVN là tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả do Bộ Y tế ban hành; Cung cấp những kiến thức cơ bản, đúng đắn, cần thiết về điều trị và sử dụng thuốc cho cán bộ y tế, đặc biệt là các thầy thuốc thực hành.

DTQGVN bao gồm 16 chuyên luận chung, 3 phụ lục và 500 chuyên luận thuốc gốc trong số gần 900 dược chất có ở hơn 10.000 dược phẩm lưu hành trên thị trường Việt Nam. Danh mục thuốc trong DTQGVN gồm hầu hết các thuốc trong Danh mục thuốc thiết yếu Bộ Y tế ban hành lần thứ tư (1999) và một số thuốc chuyên khoa.

Các thông tin trong Dược thư quốc gia Việt Nam là những thông tin chính thức, khoa học, khách quan được tham khảo từ các tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc của Bộ Y tế, Tổ chức Y tế thế giới và các tài liệu có uy tín trên thế giới như: Goodman và Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics; Martindale; British National Formulary (BNF); Drug information (AHFS); Drug information For The health Care Professional (USPDI); Physicians' Desk Reference (PDR)...kết hợp với thực tế điều trị tại Việt Nam.

2. NỘI DUNG DƯỢC THƯ QUỐC GIA VIỆT NAM

Bao gồm 4 phần chính:

- Phần chuyên luận chung
- Phần chuyên luận thuốc
- Phần phụ lục
- Phần mục lục tra cứu

2.1. Phần chuyên luận chung

Các chuyên luận chung cung cấp cho thầy thuốc một số kiến thức chung, cơ bản, cần thiết về thực hành sử dụng thuốc trong điều trị, bao gồm 16 chuyên mục như sau:

Kê đơn thuốc

- Thuốc dùng trong thời kỳ mang thai và cho con bú
- Tương tác thuốc
- Phòng ngừa và xử trí phản ứng thuốc có hại và tác dụng phụ (ADR)
- Nguyên tắc sử dụng thuốc ở trẻ em
- Ngộ độc và thuốc giải độc
- Dị ứng thuốc và cách xử trí
- Điều trị hợp lý bệnh hen
- ảnh hưởng của một số bệnh đối với liều dùng và nguyên tắc điều chỉnh liều của thuốc
- Sử dụng hợp lý các thuốc kháng virus và điều trị nhiễm khuẩn cơ hội ở người bệnh bị HIV/ AIDS
- Sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh
- Định hướng sử dụng các cephalosporin
- Sử dụng hợp lý thuốc kháng động kinh
- Thuốc chống loạn thần, xử trí các tác dụng không mong muốn
- Giảm đau

2.2. Phần các chuyên luận thuốc

Giới thiệu về 500 chuyên luận thuốc gốc.

Mỗi chuyên luận được trình bày theo bố cục thống nhất với nội dung như sau:

Tên chuyên luận: Thuốc được ghi tên Việt Nam, viết theo danh pháp trong Dược điển Việt Nam đã được Bộ Y tế cho phép áp dụng, dựa trên nguyên tắc chung là Việt hoá một cách hợp lý các thuật ngữ dược phẩm theo tên chung quốc tế tiếng Latin (DCI Latin), tránh làm thay đổi mặt chữ khác nhiều so với thuật ngữ quốc tế như: bỏ các âm cuối trong tên thuốc theo chữ Latin: um, ium, us; phụ âm nhắc lại 2 lần thì bỏ 1 nếu không gây nhầm lẫn, chữ "h" vẫn đọc được theo phát âm tiếng Việt thì để nguyên, nếu ngược lại thì bỏ.

Ví dụ "Ampicillinum" (tên Latin) chuyển sang tên Việt Nam là "Ampicilin", "chloramphenicol" (tên Latin) chuyển sang tên Việt Nam là "cloramphenicol"

Nội dung một chuyên luận: Là những thông tin khá đầy đủ và toàn diện về thuốc và cách sử dụng thuốc, mỗi chuyên luận thường có 18 mục như sau:

1. **Tên chung quốc tế:** INN (International Nonproprietary Name) viết theo tên tiếng Anh.
2. **Mã ATC** (The Anatomical Therapeutic Chemical Code)
3. **Dạng thuốc và hàm lượng:** Dạng bào chế hiện có trên thị trường và hàm lượng.
4. **Dược lý và cơ chế tác dụng:** Cung cấp các thông tin cơ bản về cơ chế tác dụng; tác dụng dược lý, tính chất dược động học của thuốc như khả năng hấp thu, phân bố, chuyển hoá, thải trừ, gắn kết protein, nửa đời của thuốc...
5. **Chỉ định:** Cung cấp thông tin về tác dụng chữa bệnh của thuốc.
6. **Chống chỉ định:** Nêu các trường hợp cần tránh dùng thuốc.
7. **Thận trọng:** Các trường hợp cần thận trọng khi dùng thuốc, ví dụ đối với trẻ em, người cao tuổi, người có bệnh về gan, thận...
8. **Thời kỳ mang thai:** Hướng dẫn và những điểm chú ý về dùng thuốc cho người mang thai.
9. **Thời kỳ cho con bú:** Hướng dẫn và những điểm chú ý về dùng thuốc cho người đang thời kỳ cho con bú.
10. **Tác dụng không mong muốn (Adverse Drug Reactions - ADR):** Là những phản ứng độc hại, không mong muốn, xảy ra ở liều thường dùng cho người trong dự phòng, chuẩn đoán và điều trị. Trong DTQGVN, các tác dụng phụ của thuốc được chia làm ba loại: **Loại thường gặp** là ADR xảy ra trên 1% số người dùng thuốc, **loại ít gặp** là ADR xảy ra dưới 1% và lớn hơn 0,1% số người dùng thuốc, **loại hiếm gặp** là ADR xảy ra dưới 0,1% số người dùng thuốc.
11. **Hướng dẫn cách xử trí ADR**
12. **Liều lượng và cách dùng:** Liều lượng ghi trong Dược thư quốc gia nhằm hướng dẫn chung về liều lượng thường dùng cho người lớn và trẻ em. Các liều này là liều có tác dụng điều trị ở người lớn hoặc trẻ em sau khi uống, trừ trường hợp có ghi rõ đường dùng khác. Liều lượng ghi trong Dược thư quốc gia là liều thông thường có tính chất hướng dẫn, thầy thuốc có thể cho cao hơn hoặc thấp hơn liều thông thường để đạt được điều trị tối ưu trên từng trường hợp người bệnh cụ thể.
13. **Tương tác thuốc:** Khi sử dụng cùng một lúc hai hoặc nhiều thuốc thường dễ xảy ra tương tác thuốc (hiện tượng tác dụng đối kháng hoặc hiệp đồng). Một thuốc có thể làm giảm (hoặc mất) tác dụng của thuốc khác đó là tác dụng đối kháng; ngược lại là tác dụng hiệp đồng (có khi tác dụng tăng cường đến mức gây độc cho người bệnh), vì vậy cần thận trọng và khi thật cần thiết mới dùng chung các thuốc đó với nhau.
14. **Độ ổn định và bảo quản**
15. **Tương kỵ:** Thuốc không được trộn lẫn với thuốc khác vì xảy ra phản ứng của các thuốc với nhau, ngoài cơ thể.
16. **Quá liều và xử trí:** Các triệu chứng ngộ độc thuốc khi dùng quá liều và cách xử trí.
17. **Thông tin quy chế:** Những thông tin trong qui chế của Bộ Y tế đối với thuốc (thuốc độc bảng A, B; thuốc hướng thần, thuốc thiết yếu)

2.3. Phần phụ lục: Gồm 3 phụ lục

- **Phụ lục 1.** Xác định diện tích bề mặt cơ thể từ chiều cao và cân nặng: Tra bảng có sẵn khi cần biết diện tích bề mặt cơ thể nhằm xác định liều lượng thuốc cho người bệnh.
- **Phụ lục 2.** Pha thêm thuốc tiêm vào dịch truyền tĩnh mạch: Do nhu cầu điều trị, nhiều khi phải pha thêm thuốc tiêm tĩnh mạch vào dịch truyền. Chuyên luận này gồm những nguyên tắc chung pha trộn các thuốc tiêm tĩnh mạch vào dịch truyền để đưa thuốc vào đường truyền tĩnh mạch.
- **Phụ lục 3.** Phân loại thuốc theo mã điều trị - giải phẫu - hoá học (Mã ATC: Anatomical - Therapeutic - Chemical Code).

2.4. Phần mục lục tra cứu

Mục lục tra cứu bao gồm tên thuốc gốc và một số tên thương mại. Với những thuốc có quá nhiều tên thương mại chỉ giới thiệu một số tên phổ biến. Các tên thương mại của thuốc trong nước được giới thiệu ưu tiên cho những sản phẩm của các xí nghiệp dược phẩm đã đạt tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP).

3. HƯỚNG DẪN TRA CỨU

3.1. Hướng dẫn tra cứu chuyên luận chung và các phụ lục

- Chuyên luận Hướng dẫn về Kê đơn thuốc (trang 34). Cần thiết để thực hành kê đơn tốt
- Chuyên luận Phòng ngừa và xử trí phản ứng thuốc có hại và tác dụng phụ (trang 37): Hướng dẫn nguyên tắc phòng ngừa và hạn chế phản ứng có hại của thuốc khi cho bệnh nhân dùng thuốc.
- Chuyên luận Nguyên tắc sử dụng thuốc ở trẻ em (trang 39): Khi liều dùng thuốc cho trẻ chưa biết rõ, cần tính liều lượng thuốc cho trẻ em theo liều người lớn và cần biết lời khuyên khi dùng thuốc cho trẻ
- Chuyên luận Ngộ độc và thuốc giải độc (trang 40): Hướng dẫn thuốc giải độc hoặc thuốc dùng trong điều trị ngộ độc và các tình trạng liên quan, hoặc muốn tham khảo về một số chất độc hoá học hoặc dược phẩm có khả năng liên quan tới các triệu chứng ngộ độc
- Chuyên luận Dị ứng thuốc và cách xử trí (trang 44): Hướng dẫn cách xử trí cấp cứu sốc phản vệ, khi người bệnh bị một phản ứng dị ứng nặng và cách dùng một số thuốc cấp cứu trong sốc phản vệ.
- Chuyên luận Điều trị hợp lý bệnh hen (trang 45): Hướng dẫn những kiến thức cơ bản và phương pháp cụ thể trong thực hành để xử trí và điều trị cơn hen cấp, hen cấp nặng và hen đe dọa tính mạng.
- Chuyên luận ảnh hưởng của một số bệnh đối với liều dùng và nguyên tắc điều chỉnh liều của thuốc (trang 50 - 53): Hướng dẫn điều chỉnh liều thuốc cho người bệnh gan, bệnh thận (đa số người cao tuổi).
- Chuyên luận "Sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh" (trang 61): Hướng dẫn điều trị một số bệnh nhiễm khuẩn thường gặp. Ví dụ trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán là mắc bệnh viêm thận bể thận cấp, tra cứu trang 64 cho ta thông tin: Dùng ampicilin 2g tiêm tĩnh mạch 6 giờ một lần, kết hợp với gentamicin 5 mg/kg một lần/ngày, tới khi có kết quả kháng sinh đồ.

- **Phụ lục 1:** Xác định diện tích bề mặt thân thể người từ chiều cao và cân nặng (trang 997): Dùng để biết diện tích da từ chiều cao và cân nặng nhằm tính liều thuốc cho trẻ em từ liều thông thường của người lớn.
- **Phụ lục 2:** (trang 998): Hướng dẫn về cách pha thêm thuốc tiêm tĩnh mạch vào dịch truyền và cách truyền dịch. Ví dụ trường hợp viêm thận cấp ở trên, dùng ampicilin 2g tiêm tĩnh mạch và gentamicin, tra cứu Phụ lục 2. Pha thêm thuốc tiêm vào dịch truyền tĩnh mạch (trang 1004), hướng dẫn ampicilin natri, dung dịch pha và hoà loãng được truyền ngay, thể tích 100 ml, thời gian 30 - 60 phút, qua ống nhỏ giọt trong dung dịch glucose 5%, natri clorid 0,9%, ringer hay ringer lactat. Thường không truyền liên tục.
- **Phụ lục 3:** Phân loại thuốc theo mã giải phẫu - điều trị - hóa học (The Anatomical Therapeutic Chemical code - ATC). Danh mục thuốc sắp xếp theo vần chữ cái kèm mã ATC (trang 1045): Giúp tra nhanh mã ATC của thuốc. Danh mục thuốc phân loại theo mã ATC (trang 1008): Khi đã biết mã ATC của thuốc, tra cứu tại phụ lục này sẽ biết được phân loại thuốc, tác dụng điều trị và các thuốc khác có tác dụng tương tự trong nhóm có thể dùng thay thế.

Ví dụ tìm tác dụng, thuốc có tác dụng tương tự và thuốc giải độc của Panadol.

Tính liều Panadol cho trẻ em 9 tuổi cao 1m nặng 25 kg

- Tra tại trang 1102 cho biết Panadol có tên gốc là paracetamol. Tìm **tác dụng của thuốc paracetamol**:
 - + **Bước 1:** Tra từ Danh mục thuốc sắp xếp theo vần chữ cái kèm mã ATC vào trang 1051, hoặc xem từ chuyên luận thuốc (trang 769) cho ta biết paracetamol có mã ATC: N02BE01
 - + **Bước 2:** Từ mã ATC tra Danh mục thuốc phân loại theo mã ATC (trang 1008), vào vần N - Hệ thần kinh (trang 1033), paracetamol trong nhóm giảm đau và hạ sốt.
- Thuốc trong nhóm có tác dụng tương tự paracetamol là acid acetylsalicylic và diflunisal
- **Tìm thông tin giải độc khi ngộ độc Panadol:** Tra cứu chuyên luận chung “Ngộ độc và thuốc giải độc” (trang 40): Ngộ độc paracetamol, thuốc giải độc lựa chọn đầu tiên là acetylcystein và thuốc lựa chọn thứ 2 là methionin
- Tính liều cho trẻ em dưới 9 tuổi cao 1m nặng 25 kg: Tra phần liều lượng và cách dùng của paracetamol tại trang 771 cho biết liều của người lớn là 325 mg/lần, cứ 4 - 6h một lần.

Công thức tính liều cho trẻ em tại trang 40:

$$\text{Liều ước lượng cho bệnh nhi} = \frac{\text{Diện tích cơ thể (m}^2\text{)} \times \text{liều người lớn}}{1,8}$$

Tính diện tích bề mặt cơ thể dựa vào chiều cao và cân nặng, tra cứu phụ lục 1 (trang 997): Trường hợp trẻ cao 1 mét, nặng 17,5 kg có diện tích bề mặt thân thể 0,68 m² lắp vào công thức trên ta có:

$$\text{Liều dùng cho trẻ} = 0,68 \times 325 : 1,8 = 122,7 \text{ mg/lần (khoảng 120 mg/lần)}$$

3.2. Mục lục tra cứu

- Thu□c □□□c sắp xếp theo thứ tự ABC
- Tên thuốc in đậm chỉ tên thuốc gốc.

- Tên thuốc in thường chỉ tên biệt dược của thuốc.
- Ta có thể tìm được số trang của một thuốc bất kỳ để đọc các thông tin về thuốc.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu hỏi đúng sai:

Câu 1. Dextran 40 và 70 có thể chỉ định cho người bệnh suy tim mất bù:

- A. Đúng
- B. Sai

Câu 2. Diclofenac pha với natri clorid 0,9% dùng tiêm truyền tĩnh mạch

- A. Đúng
- B. Sai

Câu 3. Colchicin có chỉ định điều trị xơ gan

- A. Đúng
- B. Sai

Chọn các câu trả lời đúng nhất trong số các câu A,B,C,D...

Câu 4. Thông tin thuốc từ Dược thư quốc gia Việt Nam là thông tin:

- A. Thương mại
- B. Mang tính quảng cáo
- C. Đúng đắn, khoa học, khách quan
- D. Đảm bảo tiêu chuẩn thông tin chất lượng
- E. Cả C và D

Câu 5. Dược thư quốc gia Việt Nam bao gồm:

- A. Toàn bộ các thuốc trong Danh mục Thuốc thiết yếu của Bộ Y tế ban hành năm 1999
- B. Gồm 16 chuyên luận chung, 500 chuyên luận thuốc gốc và 3 phụ lục
- C. Chuyên luận của tất cả các thuốc hiện có trên thế giới
- D. Chuyên luận của tất cả các thuốc trên thị trường Việt nam

Câu 6. Imipenem là thuốc thuộc nhóm:

- A. Beta-lactam
- B. Cephalosporin
- C. Carbapenem

Câu 7. Muốn tìm thông tin về tác dụng phụ và cách xử trí phản ứng có hại của thuốc cụ thể cần tra cứu tại:

- A. Chuyên luận riêng của thuốc trong Dược thư quốc gia
- B. Chuyên luận chung Phòng ngừa và xử trí phản ứng có hại của thuốc và tác dụng phụ
- C. Cả A và B

Câu 8. Lansoprazol được chỉ định điều trị:

- A. Loét dạ dày, tá tràng cấp cho mọi đối tượng (kể cả phụ nữ có thai, cho con bú)
- B. Loét dạ dày, tá tràng cấp cho mọi đối tượng (trừ phụ nữ có thai, cho con bú)
- C. Viêm thực quản có loét
- D. Cả A và C
- Đ. Cả B và C

Câu 9. Sử dụng methionin để điều trị các triệu chứng/ bệnh sau:

- A. Các trường hợp suy dinh dưỡng, người mới ốm dậy, nhiễm độc, đái tháo đường, xơ vữa động mạch.
- B. Trẻ em suy dinh dưỡng do thiếu đạm, chậm lớn
- C. Suy giảm chức năng gan.
- D. Điều trị quá liều paracetamol khi không có acetylcystein.

Câu 10. Cefpirom là một thuốc thuộc nhóm:

- A. Cephalosporin thế hệ 2
- B. Cephalosporin thế hệ 3
- C. Cephalosporin thế hệ 4

THỰC HÀNH

Học viên chia làm 4 nhóm, thực hành:

1. Tra cứu Dược thư quốc gia, tìm thông tin về 3 thuốc mà bản thân sử dụng nhiều nhất trong điều trị, tự đánh giá về cách dùng thuốc của mình.
2. Tra cứu Dược thư quốc gia, tìm các thông tin về:
 - Thận trọng khi sử dụng azithromycin
 - Cách tính khoảng cách giữa các lần dùng thuốc trong ngày của ceftriaxon, imipenem, ceftazidim, cefradin, cefaclor, cefotaxim
 - Những điều cần lưu ý khi dùng dolargan, tramadol
 - Tính liều của ciprofloxacin uống cho bệnh nhân có creatinin huyết 120 – 170 $\mu\text{mol/lit}$

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Martindal Secretarial Staff, (2003), *Martindale 34ed*, Pharmaceutical Press
2. World Health Organisation, (2004), *WHO Model formulary*

BÀI 9

BÀI TẬP PHÂN TÍCH ĐƠN THUỐC, PHÂN TÍCH SỬ DỤNG THUỐC TRONG CÁC CA LÂM SÀNG

Thời gian: 6 tiết học

MỤC TIÊU

Sau khi tập huấn học viên trình bày được:

1. *Phương pháp phân tích sử dụng thuốc*
2. *Phân tích cụ thể một số ca lâm sàng tài liệu và vận dụng phân tích sử dụng thuốc trong bệnh viện.*

NỘI DUNG

1. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH SỬ DỤNG THUỐC

- Xem xét những ghi chép cơ bản về người bệnh: Số vào viện, giới tính, tuổi, tiền sử bệnh, cơ địa người bệnh... có được ghi đầy đủ hay không?
- Căn cứ các dấu hiệu lâm sàng: Mạch, nhiệt độ, huyết áp, nhịp thở, nhịp tim, các kết quả xét nghiệm, kết quả chẩn đoán hình ảnh... để phân tích việc chẩn đoán bệnh có chính xác hay không?
- Cùng một lúc chữa một hay nhiều bệnh? Những bệnh nào?
- Thuốc chỉ định có phù hợp với chẩn đoán hay không?
- Kiểm tra: Liều lượng, đường dùng thuốc, khoảng cách giữa các lần dùng thuốc trong ngày, trong đợt điều trị có hợp lý hay không? Kiểm tra hướng dẫn sử dụng thuốc
- Phát hiện tương tác thuốc. Với các bệnh án của bệnh nhân đang điều trị nếu có thể: khai thác những thuốc người bệnh đã tự điều trị, những thuốc đã điều trị từ tuyến dưới (với người bệnh chuyển viện) để tìm tương tác với các thuốc đang được điều trị

2. CÁCH TIẾN HÀNH

- Học viên của lớp học chia 4 nhóm, từng nhóm thảo luận, phân tích đơn thuốc, ca lâm sàng. Sau khi thống nhất ý kiến mỗi nhóm cử một người phân tích trước toàn lớp, cả lớp bổ sung.
- Giảng viên và trợ giảng hướng dẫn, gợi ý để học viên tự phân tích.
- Giáo viên chữa bài tập trên nguyên tắc huy động học viên trả lời các gợi ý (không làm thay)
- Phần trả lời bài tập gửi sau khi kết thúc lớp học để học viên tự học.

PHẦN I

PHÂN TÍCH ĐƠN THUỐC (Đơn thuốc thu thập tại một số phòng khám bệnh)

ĐƠN THUỐC SỐ 1

Bệnh nhân nam, 43 tuổi

Chẩn đoán: Viêm phế quản thể hen

Điều trị:

- Erythromycin 0,25g x 6 viên/ngày Uống chia 2 lần x 7 ngày.
- Theophyllin 0,1g x 4 viên/ngày Uống chia 2 lần x 7 ngày

Câu hỏi:

1. Vi khuẩn nào thường gây viêm phế quản? Kháng sinh lựa chọn hợp lý chưa? Nếu chưa đề xuất chọn kháng sinh nào?
2. Có tương tác thuốc khi dùng đồng thời hai thuốc trên không? Hậu quả? Cách khắc phục?

ĐƠN THUỐC SỐ 2

Bệnh nhân nữ, 64 tuổi

Chẩn đoán: Viêm đường tiết niệu do nhiễm khuẩn, xơ gan cổ chướng (có hội chứng hoàng đản)

Điều trị:

- Peflacin 400mg x 2 ống Truyền tĩnh mạch chậm, 2 lần/ngày (pha trong 250ml dung dịch glucose 5%)
- Methionin 0,25g x 4 viên Uống 2 lần/ngày

Câu hỏi:

1. Peflacin thận trọng khi dùng cho đối tượng nào? Dùng peflacin cho người bệnh này có hợp lý không?
2. Có thể chọn một thuốc nhóm cephalosporin điều trị cho người bệnh này được không? Lợi ích?
3. Methionin chỉ định trong trường hợp nào?

ĐƠN THUỐC SỐ 3

Bệnh nhân nữ, 12 tuổi

Chẩn đoán: Viêm đường tiết niệu

Điều trị:

- Peflacin 400mg x 1 viên x 2 lần/ngày x 10 ngày

Câu hỏi:

1. Thuốc nhóm fluoroquinolon chống chỉ định cho lứa tuổi nào? Tại sao?

2. Lựa chọn kháng sinh hợp lý hơn cho người bệnh này?

ĐƠN THUỐC SỐ 4

Bệnh nhân nữ, 61 tuổi

Chẩn đoán: Viêm thùy dưới phổi phải, trên bệnh nhân có hội chứng thận hư

Điều trị:

- Gentamicin 80mg x 2 ống/ngày chia 2 lần (tiêm bắp) x 7 ngày
- Cefuroxim 1g x 2 lọ/ngày chia 2 lần (tiêm TM chậm) x 7 ngày

Câu hỏi:

1. Bình về lựa chọn thuốc điều trị?
2. Liều thuốc có hợp lý không? Cần làm thêm xét nghiệm gì?

ĐƠN THUỐC SỐ 5

Bệnh nhân nữ, 31 tuổi

Chẩn đoán: Mụn mủ trên bệnh nhân có thiếu máu thiếu sắt

Điều trị:

- Tetracyclin 0,25g x 6 viên x 7 ngày Uống 2 lần/ngày
- Vitamin C 0,1g x 5 viên x 20 ngày Uống 1 lần/ngày
- Siderfol x 2 viên x 20 ngày Uống 2 lần/ngày

Câu hỏi:

1. Thành phần của Siderfol? Chỉ định vitamin C hợp lý hay không?
2. Tác nhân nào trong đơn làm giảm hấp thu tetracyclin?
3. Tác nhân thường gây nhiễm trùng trên da là gì? Có thể chọn kháng sinh nào khác điều trị tốt hơn?

ĐƠN THUỐC SỐ 6

Bệnh nhân nam, 17 tuổi

Chẩn đoán: Viêm lợi răng

Điều trị:

- Vitamin C 0,1g x 5 viên x 10 ngày Uống 1 lần/ngày
- Ampicilin 0,5g x 4 viên x 7 ngày Uống 2 lần/ngày

Câu hỏi:

1. Vi khuẩn nào thường gây nhiễm khuẩn răng miệng? Ampicilin hấp thu qua đường tiêu hóa bao nhiêu %? Nên lựa chọn kháng sinh nào điều trị viêm lợi?
2. Chỉ định của vitamin C hợp lý hay không? Tại sao?

ĐƠN THUỐC SỐ 7

Bệnh nhân nam, 56 tuổi

Chẩn đoán: Tăng huyết áp trên bệnh nhân có loét hành tá tràng

Điều trị:

- Adalat 10mg x 3 viên x 10 ngày Uống 3 lần/ngày
- Cimetidin 200mg x 5 viên x 10 ngày Uống 3 lần/ngày
- Actapulgit x 2 gói x 20 ngày Uống 2 lần/ngày
(mỗi gói pha với 1 cốc nước)

Câu hỏi:

1. Có tương tác nào xảy ra khi dùng đồng thời ba thuốc trên? Cách khắc phục?
2. Hướng dẫn người bệnh cách uống thuốc?

ĐƠN THUỐC SỐ 8

Bệnh nhân nữ, 34 tuổi

Chẩn đoán: Luput ban đỏ hệ thống có suy tim độ I

Điều trị:

- Digoxin 0,25mg x 2 viên Uống chia 2 lần/ngày
- Prednisolon 5mg x 8 viên Uống chia 2 lần/ngày

Câu hỏi:

1. Chú ý gì khi dùng hai thuốc trên?
2. Cần theo dõi gì khi người bệnh dùng hai thuốc trên?

ĐƠN THUỐC SỐ 9

Bệnh nhân nam, 67 tuổi

Chẩn đoán: Dị ứng ampicilin trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim trước vách ngày thứ 15

Điều trị:

- Astemizol 10mg x 1 viên x 2 ngày
- Prednisolon 5mg x 8 viên/ngày x 5 ngày (uống buổi sáng)
- Fraxiparin 0,3ml x 1 lọ/ngày x 5 ngày (tiêm dưới da)
- Maalox x 2 viên/ngày x 5 ngày chia làm 2 lần (nhai trước bữa ăn)

Câu hỏi:

1. Có nguy cơ gì khi dùng đồng thời các thuốc trên? Cách khắc phục?
2. Sử dụng Maalox có hợp lý không?
3. Hướng dẫn người bệnh dùng thuốc đúng cách?

ĐƠN THUỐC SỐ 10

Bà N., 34 tuổi

Chẩn đoán: Viêm mũi dị ứng có bội nhiễm

Điều trị:

- Erythromycin 0,25 g 6 viên/ ngày x 7 ngày Uống 2 lần/ ngày
- Astemizol 10 mg 1 viên/ngày x 4 ngày Uống

Câu hỏi:

1. Nhận xét gì khi sử dụng hai thuốc trên để điều trị.
2. Liều và khoảng cách đưa thuốc hợp lý chưa?

PHẦN II

PHÂN TÍCH SỬ DỤNG THUỐC TRONG MỘT SỐ CA LÂM SÀNG

(Tóm tắt từ một số bệnh án điều trị ở bệnh viện)

BỆNH ÁN SỐ 1

Bệnh nhân nam, 20 tuổi, cân nặng 43,5kg

Chẩn đoán: Sỏi thận trái, ứ nước thận trái

Xét nghiệm: Urê huyết: 10,2 mmol/l Creatinin huyết 177 μ mol/l

Xử trí: Mổ lấy sỏi thận, dẫn lưu.

Chỉ định thuốc sau mổ:

- | | | | | |
|--------------------------|-----------|-----------|--|---------------------|
| - Ampicilin 1g | x 2 lọ | x 10 ngày | | Tiêm bắp 2 lần/ngày |
| - Gentamicin 80mgx 2 ống | x 10 ngày | | | |

Câu hỏi:

1. Cần bổ sung thêm kháng sinh nào khác nữa? Tại sao ?
2. Gentamicin tiêm 2 lần trong ngày so với 1 lần trong ngày có gì khác nhau về hiệu quả và tác dụng phụ?
3. Liều gentamicin cho người bệnh này hợp lý hay chưa?

BỆNH ÁN SỐ 2

Bà H., 64 tuổi.

Tiền sử: Mổ sỏi ống mật chủ. Hiện nay đau hạ sườn phải, sốt, vàng da.

Xét nghiệm máu: Bilirubin trực tiếp 40,2 μ mol/l

Bilirubin toàn phần 55,0 μ mol/l

Siêu âm: Ống mật chủ giãn 1,4 cm trong có hình tăng âm kèm bóng cản. Đường mật trong gan phải có hình tăng âm kèm bóng cản rõ. Túi mật không có sỏi. Kết luận sỏi ống mật chủ, sỏi gan phải.

Mạch 115 lần/phút, nhiệt độ 40°C, da vàng nhẹ

Chẩn đoán: Sỏi mật tái phát, sỏi gan phải.

Điều trị:

Ngày đầu:

- | | | |
|-----------------------|----------|--------------------------------|
| - Ringer lactat 500ml | | Truyền tĩnh mạch XXX giọt/phút |
| - Glucose 5% 500ml | | |
| - Cefadin 1g | x 2 lọ | Tiêm bắp 2 lần/ngày |
| - Visceralgin | x 1 ống | Tĩnh mạch chậm |
| - Efferalgan 0,5g | x 2 viên | Uống sáng, chiều |

Ngày thứ 2: Vẫn chỉ định như trên và thêm thuốc:

- | | | |
|-------------------|---------|----------------------|
| - Gentamicin 80mg | x 2 ống | Tiêm bắp 2 lần/ ngày |
|-------------------|---------|----------------------|

- Vitamin K 5mg x 4 ống
- Zentel x 2 viên Uống sáng, chiều
- Visceralgin x 1 ống Tĩnh mạch chậm

Ngày thứ 3:

- Gentamicin 80mg x 2 ống Tiêm bắp 2 lần/ ngày
- Vitamin K 5mg x 4 ống
- Eganin x 2 viên Uống sáng, chiều

Ngày 4: Điều trị như ngày thứ 3 và thêm:

- Metronidazole 0,5g x 2 chai Truyền tĩnh mạch
- Seduxen 5mg x 2 viên Uống buổi tối

Câu hỏi:

1. Những loại vi khuẩn nào thường gây nhiễm trùng đường tiết niệu và đường gan mật? Bàn luận về chỉ định kháng sinh?
2. Nêu cách dùng thuốc nhóm aminoglycosid để có lợi về hiệu quả, giảm tác dụng phụ? Tại sao?
3. Hãy nêu đặc điểm của tế bào gan khi bị tổn thương (đặc điểm khác với các tế bào khác)?

BỆNH ÁN SỐ 3

Bà C, 67 tuổi, vào viện ngày 4/4/2003 với lý do ho kéo dài. Qua hỏi bệnh, thăm khám thấy ho thúng thảng kéo dài 1 tháng, đờm đục, không có máu, không khó thở, tức ngực nhẹ, rì rào phế nang thô, không ran, nhiệt độ 36,8oC.

Chẩn đoán: Viêm phế quản

Điều trị các thuốc sau:

- Ampicilin 1g x 1 lọ/ngày Tiêm bắp 2 lần/ngày
- Tecpicor x 4 viên/ngày Uống 2 lần/ngày
- Alphachymotrypsin x 4 viên/ngày Uống 2 lần/ngày
- Homtamin x 1 viên/ngày Uống

Sau 10 ngày điều trị, bệnh nhân không sốt, hết ho, không khó thở và xuất viện.

Câu hỏi:

1. Trong trường hợp này, cần phải cho bệnh nhân làm thêm xét nghiệm chẩn đoán phân biệt gì?
2. Phân biệt viêm phế quản do virus và do vi khuẩn, khi nào chỉ định kháng sinh điều trị?
3. Liều và khoảng cách đưa ampicilin cho người bệnh này có hợp lý không?
4. Trường hợp này có cần dùng thuốc long đờm không? Dùng terpincodein hợp lý hay không?

BỆNH ÁN SỐ 4

Bệnh nhi nam, 5 tuổi, vào viện ngày 3/5/2000 với lý do đau tai phải, chảy mủ tai phải gần 1 tháng nay, đã được điều trị ở trạm y tế xã nhưng không khỏi, 4 - 5 ngày nay sưng, đau quanh tai phải, khám thấy ống tai ngoài sưng nề, đỏ, có dịch xuất tiết, nhiệt độ: 37,8°C.

Chẩn đoán: Viêm tấy quanh tai phải, đã được điều trị các thuốc sau:

- Penicilin G 1.000.000 ĐV x 1 lọ/ngày Tiêm bắp: sáng, chiều
- Depersolon 30mg x 1 ống Tĩnh mạch
- Clopheniramin 4mg x 1 viên/ngày Uống 2 lần/ngày
- Paracetamol 0,10g x 4 viên/ngày Uống 2 lần/ngày

Sau 9 ngày điều trị, bệnh nhân đã hết sốt, hết đau, không có mủ tai và được xuất viện.

Câu hỏi:

1. Vi khuẩn gây bệnh thường gặp trong viêm tai?
2. Bàn luận về sử dụng thuốc.

BỆNH ÁN SỐ 5

Cô D. 31 tuổi, có thai 28 tuần, cách đây 3 tháng, đã được điều trị viêm bàng quang. Vào viện vào ngày 9/3 vì có ra một chút máu âm đạo, nhưng sau đó tất cả các khám nghiệm đều bình thường. Ngày 16/3 lại mệt, sốt 40°C, run, đau bụng phải và đau hố thận phải.

Xét nghiệm:

Định lượng Hemoglobin 104 g/l

Tốc độ máu lắng (ESR - Erythrocyte Sediment Rate) 110 mm

Bạch cầu 21.050/ml (N 86%), creatinin 73 µmol/l, nitrit niệu (+).

Điều trị :

- Ngày đầu ampicilin 2g, 3 lần/ngày, tiêm tĩnh mạch.
- Ngày thứ 2: xét nghiệm nước tiểu và máu phát hiện thấy E. coli, beta-lactamase (+), và kháng sinh đồ cho kết quả kháng ampicilin.
- Ngày thứ 3: thay thuốc dùng cefuroxim 1,5 g x 3 lần/ngày, tiêm tĩnh mạch. Hai ngày sau, bệnh nhân hết sốt. Ngày 28/3 bệnh nhân ra viện, nhưng vẫn được kê đơn nitrofurantoin 50 mg/lần x 3 lần/ngày trong 10 ngày tiếp theo.
- Một tháng sau, cô D sinh con, thai nhi đã tử vong!

Câu hỏi:

1. Tại sao thai nhi tử vong? Phụ nữ có thai viêm đường tiết niệu có nguy cơ gì? Có thể tránh nguy cơ này được không?
2. Liều dùng của thuốc kháng sinh cho phụ nữ mang thai có thay đổi không? Tại sao?
3. Nên chọn kháng sinh điều trị cho phụ nữ mang thai nhiễm khuẩn đường tiết niệu có nguy cơ nhiễm khuẩn huyết?

BỆNH ÁN SỐ 6

Bệnh nhân nữ, 42 tuổi, vào viện ngày 28/4/2000, lý do vào viện: Sưng đau cẳng tay trái (sau khi tiêm 1 loại thuốc vào tay trái 3 ngày),

Được chẩn đoán: Viêm tấy lan toả cẳng tay trái.

Đã được điều trị các thuốc sau:

- | | | |
|---------------------|---------------|---------------------|
| - SAT 1500 ĐV | x 1 ống/ngày | Tiêm bắp |
| - Gentamicin 0,08g | x 1 ống/ngày | Tiêm bắp 2 lần/ngày |
| - Lincomycin 0,6g | x 2 ống/ngày | Tiêm bắp 2 lần/ngày |
| - Alphachymotrypsin | x 6 viên/ngày | Uống 2 lần/ngày |

Sau 5 ngày điều trị, toàn bộ cánh, cẳng tay trái sưng nề, tấy đỏ chu vi bên viêm tấy 8cm, vận động khuỷu tay đau, hạn chế, cảm giác ngón tay bình thường, bệnh nhân xin chuyển lên bệnh viện Việt Đức điều trị.

Câu hỏi:

1. Lựa chọn kháng sinh đã hợp lý chưa? Nêu cách dùng hợp lý ?
2. Tác dụng không mong muốn của lincomycin?

BỆNH ÁN SỐ 7

Chị G. 37 tuổi có thai 8 tuần. Ngày 2-10-2003 người bệnh đau bụng, ra huyết đen, rỉ rỉ. Khớp gối sưng đau. Khám trong có huyết ra theo tay, mùi hôi.

Xét nghiệm:

- Xét nghiệm máu: Hồng cầu 3,6 triệu/ml; Bạch cầu 10.000/ml (trung tính 87%, Lympho 13%)
- Huyết áp 110/70 mmHg, mạch: 110 lần/phút, nhiệt độ: 39,2°C
- Xét nghiệm nước tiểu: Protein 0,3g/l
- Siêu âm tử cung, vòi trứng, theo dõi thai chết lưu.

Chẩn đoán: Thai 08 tuần chết lưu, nhiễm trùng trên sản phụ viêm khớp.

Điều trị:

Ngày 2/10 đến 7/10

- | | | | |
|--------------------|-----------|-----------|---------------------|
| - Ampicilin 1g | x 04 lọ | x 05 ngày | Tiêm bắp 2 lần/ngày |
| - Adrenoxyl 10mg | x 02 viên | x 03 ngày | Uống 2 lần/ngày |
| - Vitamin B1 0,01g | x 10 viên | x 08 ngày | Uống 2 lần/ngày |
| - Vitamin C 0,01g | x 10 viên | x 08 ngày | Uống 2 lần/ngày |

Ngày 3/10 thêm:

- | | | | |
|-------------------|----------|-----------|---------------------|
| - Gentamicin 80mg | x 02 ống | x 04 ngày | Tiêm bắp 2 lần/ngày |
|-------------------|----------|-----------|---------------------|

Ngày 4/10 đến 5/10 thêm:

- Diclofenac 75 mg	x 01 ống	x 02 ngày	Tĩnh mạch XXX giọt/phút (lần lượt từng thuốc)
- Metronidazol 250mg	x 02 lọ	x 05 ngày	
- Glucose 5%	x 500 ml	x 01 ngày	
- Ringer lactat 500ml		x 01 ngày	

Ngày 5/10 thêm:

- Penicilin G 1triệu UI	x 8 lọ	x 06 ngày	Tĩnh mạch XXX giọt/phút
- Natri clorid 0,9% chai 500ml		x 05 ngày	Tĩnh mạch XXX giọt/phút
- Prednisolon 5mg	x 4viên	x 03 ngày	Uống vào buổi sáng

Ngày 7/10 thêm:

- Atropin sulfat 0,25mg	x 02 ống	x 02 ngày	Tiêm bắp
- Oxytoxin 5 UI	x 03 ống	x 03 ngày	Tiêm bắp
- Penicilin G 1 triệu UI	x 02 lọ	x 03 ngày	Tĩnh mạch chậm

Sau 6 ngày điều trị, ngày 8/10 bệnh nhân ra viện.

Tình trạng ra viện: Bệnh nhân tỉnh không sốt, không ra huyết, nhưng khớp gối vẫn đau, hạn chế vận động.

Câu hỏi:

1. Nhận xét về cách dùng kháng sinh cho người bệnh
2. Nếu điều trị viêm khớp như thế đã đủ chưa?

BỆNH ÁN SỐ 8

Bé gái 9 tháng tuổi; cân nặng 7kg

Triệu chứng: Khởi bệnh 2 ngày, sốt, nôn, mửa, đi ngoài (cần) phân lỏng 2 - 3 lần/ngày. Lơ mơ mắt trũng, môi khô, thóp phồng (+/-), cổ cứng, đồng tử 2 bên đều 3mm, đáp ứng ánh sáng, không liệt khu trú.

Mạch 144 lần/phút; nhiệt độ 39,5⁰C; huyết áp 80/40 mmHg; thở 70 lần/phút

Xét nghiệm:

Hồng cầu 2.400.000/ml Bạch cầu 14800/ml (N 70%; L 30%)

Xét nghiệm vi khuẩn dịch não tủy: Cầu khuẩn Gram (+) dạng hình nền ++++ dày đặc

Test VK: Streptococcus pneumonia (+)

Chẩn đoán: Viêm màng não mủ do Streptococcus pneumonia

Điều trị:

- Thở oxy
- Lau toàn thân bằng nước ấm, cho đến khi trẻ đổ mồ hôi
- Cefotaxim 1g x 1 lọ x 21 ngày Tĩnh mạch 8h - 16h

- Ampicilin 1g x 1 lọ x 21 ngày
- Dexamethason 4 mg x 1 ống x 4 ngày đầu Tiêm tĩnh mạch
- Paracetamol viên đạn 80 mg, đặt hậu môn khi sốt cao trên 38,50C

Sau điều trị 1 ngày, xét nghiệm dịch não tủy phản ứng Pandy (+); protein 60 mg/dl; glucose 0,35 g/l; bạch cầu 12.000/ml; Test vi khuẩn Streptococcus pneumonia (-).

Người bệnh xuất viện sau 21 ngày điều trị.

Câu hỏi:

1. Có những loại vi khuẩn nào gây viêm màng não mủ? Thuốc điều trị với mỗi loại vi khuẩn (lưu ý tình hình kháng thuốc hiện nay tại Việt Nam).
2. Thứ tự dùng corticoid và kháng sinh cho người bệnh viêm màng não mủ? Khi dùng đồng thời dexamethason và cefotaxim cần lưu ý điều gì?
3. Dùng kết hợp cefotaxim và ampicilin hai kháng sinh cùng nhóm beta-lactam cho người bệnh này có hợp lý không? Tại sao?

BỆNH ÁN SỐ 9

Ông Q 45 tuổi bị tai nạn do mìn nổ, gây đa chấn thương trong đó có chấn thương não. Chức năng thận bình thường. Ông được mổ cấp cứu lấy máu tụ. Sau 10 ngày bệnh nhân bị áp xe não, vi sinh xác định do Staphylococcus aureus (tụ cầu vàng) kháng methicilin (MRSA). Kháng sinh đồ cho thấy vancomycin và cloramphenicol còn nhạy cảm với MRSA

Điều trị:

- Vancomycin 1g x 2 lọ Tĩnh mạch chậm
- Cloramphenicol 1g x 2 lọ Tĩnh mạch chậm
- Ringer lactat 1000 ml Truyền tĩnh mạch L giọt/phút

Điều trị 1 ngày thì người bệnh bị dị ứng với vancomycin (nổi mề đay, ngứa toàn thân) do đó ngừng điều trị vancomycin và thay bằng penicilin G 24 triệu đơn vị/ ngày, dùng trong 7 ngày. Người bệnh có tiền lượng xấu.

Câu hỏi:

1. Vi khuẩn gây áp xe não trong trường hợp đa chấn thương ở người bệnh này?
2. Kết hợp vancomycin với cloramphenicol có hợp lý không?
3. Dùng penicilin G 24 triệu đơn vị/ngày có điều trị được MRSA không?
4. Lựa chọn kháng sinh nào cho người bệnh này?

BỆNH ÁN SỐ 10

Bệnh nhân nam 33 tuổi, có tiền sử viêm gan. Hiện tại, đau bụng, bờ dưới sườn phải, sốt vừa, nước tiểu vàng sẫm, vàng da toàn thân.

Xét nghiệm:

Phản ứng Gross 0,5 ml	Maclagan 7,2 đơn vị
Hồng cầu 3.100.000/ml	Bạch cầu 9.150/ml (N 70%; L 30%); Hb 10%

Kết quả siêu âm:

Gan nhỏ hơn bình thường, cấu trúc đậm, âm không đều, có các nốt đậm âm kích thước to nhỏ khác nhau, có ổ đậm âm kích thước 1,7 x 1,3cm, có nhiều dịch ở xung quanh gan.

Chẩn đoán: Viêm gan tái phát do tắc mật.

Điều trị:

Ngày thứ 1 đến ngày thứ 5:

- Glucose 5%	x 1000 ml	Truyền tĩnh mạch IV giọt/phút
- Glucose 30%	x 1000 ml	
- Cefotaxim 1g	x 2 lọ	Tiêm bắp ngày 2 lần
- Gentamicin 80mg	x 2 ống	Tiêm bắp ngày 2 lần
- Vitamin 3B	x 10 viên	Uống 2 lần/ ngày
- Fortec	x 6 viên	

Bệnh nhân xin về sau 5 ngày

Câu hỏi:

1. Nêu vi khuẩn thường gặp trong các bệnh nhiễm trùng đường gan mật? Lựa chọn thuốc điều trị?
2. Có tương tác khi dùng đồng thời các thuốc trên không? Nêu cách xử lý nếu có tương tác.
3. Tác dụng của Fortec đối với việc bảo vệ gan (trên cơ sở y học dựa trên bằng chứng)?

PHỤ LỤC 1

XÉT NGHIỆM LÂM SÀNG VÀ NHẬN ĐỊNH KẾT QUẢ

1. ĐẠI CƯƠNG

Xét nghiệm sinh học lâm sàng bao gồm các lĩnh vực sinh hoá, huyết học, miễn dịch, vi trùng, ký sinh trùng, virus là những công cụ ngày càng phong phú hiện đại không thể thiếu được giúp ích cho người thầy thuốc trong chẩn đoán, điều trị và theo dõi tiến triển của bệnh. Làm công tác được lâm sàng, người được sĩ cần biết ý nghĩa và nhận định kết quả một số xét nghiệm lâm sàng thường gặp để giúp cho việc sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, phát hiện kịp thời những tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị người bệnh. Trong chương này đề cập chủ yếu đến một số xét nghiệm sinh hoá và huyết học.

2. HỆ THỐNG SI TRONG Y HỌC

Máu, nước tiểu và một số dịch sinh học thường được sử dụng để phân tích. Các kết quả thu được ở người khoẻ mạnh nằm trong một giới hạn nhất định gọi là "trị số bình thường" hoặc "trị số quy chiếu". Những kết quả ra ngoài giới hạn trên gọi là "bất thường". Mỗi xét nghiệm có thể phân tích bằng nhiều phương pháp khác nhau, do đó có thể cho kết quả hơi khác nhau. Vì vậy người thầy thuốc nên sử dụng trị số quy chiếu làm tại cơ sở mình.

Để thống nhất cách biểu thị kết quả, trong vài thập kỷ qua nhiều biến đổi đã chuyển dần sang dùng hệ thống đơn vị quốc tế SI (système international). Hệ thống SI dựa trên 7 đơn vị cơ sở: mét (độ dài), kilogam (trọng lượng), giây (thời gian), mol (lượng chất), Kelvin (nhiệt độ), ampe (cường độ dòng điện) và candela (cường độ ánh sáng).

Đơn vị cơ sở SI

Bảng 1

Đại lượng	Tên	Ký hiệu
Độ dài	met	m
Trọng lượng	kilogam	kg
Thời gian	giây	s
Cường độ dòng điện	ampe	A
Nhiệt độ	kelvin	K
Cường độ ánh sáng	candela	Cd
Lượng chất	mol	mol

Từ 7 đơn vị cơ sở này, mở rộng ra các đơn vị dẫn xuất khác như: m^2 - diện tích, m^3 - thể tích, Newton (N) - lực, Pascal (Pa) - áp suất, Joule (J) - công hoặc năng lượng, Hertz (Hz) - tần số. Như vậy áp lực khí không biểu thị bằng mmHg mà bằng Pascal. Khi những đơn vị cơ sở và đơn vị dẫn xuất có độ lớn không thích hợp trong các hằng số sinh học, người ta dùng những bội số và ước số thập phân của các đơn vị bằng cách ghép những tiền đầu ngữ tương ứng vào tên các đơn vị đó.

Những tiền đầu ngữ thông dụng

Bảng 2

trong xét nghiệm lâm sàng

Tiếp đầu ngữ	Ký hiệu	Hệ số
kilo	k	10^3
mega	M	10^6
giga	G	10^9
mili	m	10^3
micro	μ	10^6
nano	n	10^9
pico	p	10^{12}
femto	f	10^{15}

Lý do chủ yếu thúc đẩy sự chuyển đổi sang hệ thống SI xuất phát từ cơ sở là các chất phản ứng với nhau, theo phân tử với phân tử chứ không theo gam với gam, do đó biểu thị hàm lượng các chất theo mol là hợp lý và dễ so sánh hơn là biểu thị theo gam. Mol là danh từ rút gọn của phân tử gam (molécule - gramme). Ví dụ 1 mol ôxy (O_2) có một trọng lượng bằng $16 \times 2 = 32g$; 1 mol glucose ($C_6H_{12}O_6$) bằng 180g ($12 \times 6 + 1 \times 12 + 16 \times 6$). Người ta không dùng đơn vị mol để biểu thị nồng độ rất loãng của glucose trong máu mà dùng ước số của nó là milimol: 1mmol glucose = 0,180g. Ví dụ trong 1 lít máu người bình thường có khoảng 5mmol glucose nghĩa là $5 \times 0,180g = 0,90g/l$.

Khái niệm về mol thường không áp dụng với những chất như protein và polysid phức tạp mà khối lượng phân tử chưa xác định rõ.

Về hoạt độ enzym, đơn vị katal (ký hiệu là kat) là lượng enzym xúc tác sự biến đổi 1 mol cơ chất trong 1 giây (s) ở những điều kiện xét nghiệm nhất định. Đơn vị này thường quá lớn, trong sinh hoá lâm sàng thường dùng các đơn vị nhỏ hơn như microkat, hoặc nanokat. Các đơn vị này dần dần thay thế cho đơn vị quốc tế cũ về enzym (ký hiệu U) là lượng enzym xúc tác sự biến đổi 1 μ mol cơ chất trong 1 phút ở những điều kiện xét nghiệm nhất định.

Các ion trước được biểu thị bằng đương lượng (equivalent): Na^+ , K^+ , Cl^- , nay thay bằng đơn vị mol:

$$1mEq = \frac{1 \text{ mol}}{\text{Hoá trị}}$$

Tỷ lệ phần trăm được thay thế bằng hệ số thập phân. Ví dụ: 0,50 thay cho 50%; 1,15 thay cho 115%.

3. CÁCH CHUYỂN ĐỔI SANG HỆ THỐNG SI TRONG Y HỌC

Từ năm 1977, hội nghị Y tế thế giới lần thứ 30 đã quyết định chấp nhận sử dụng hệ thống SI trong Y học, tuy nhiên nhiều tài liệu sách báo trong thời gian giao thời vẫn sử dụng cả hai cách biểu thị kết quả cũ và mới. Có những hệ số chuyển đổi từ đơn vị cũ sang đơn vị mới hoặc ngược lại (bảng3).

Xét nghiệm	Trị số quy chiếu		Hệ số chuyển đổi
	Đơn vị cũ	Đơn vị mới	
Alanin amino transferase (ALAT, GPT)	0 - 35 U/l	0 - 0,58 μ kat/l	0,01667
Albumin	4,0 - 5,0 g/dl	40 - 50 g/l	10
Aspartat amino transferase (ASAT, GOT)	0 - 35 U/l	0 - 0,58 μ kat/l	0,01667
Bilirubin toàn phần	0,1 - 1,0 mg/dl	2 - 18 μ mol/l	17,10
Bilirubin trực tiếp	0 - 0,2 mg/dl	0 - 4 μ mol/l	17,10
Calci	8,8 - 10,3 mg/dl	2,20 - 2,58 mmol/l	0,2495
Cholesterol toàn phần	160 - 180 mg/dl	4,1- 4,6 mmol/l	0,02586
Cholesterol LDL	50 - 130 mg/dl	1,30 - 3,30 mmol/l	0,02586
Cholesterol HDL	30 - 70 mg/dl	0,80 - 1,80 mmol/l	0,02586
CO ₂ toàn phần	22 - 28 mEq/l	22 - 28 mmol/l	1
Clorua	95 - 105 mEq/l	95 - 105 mmol/l	1
Creatinin kinase (CK)	0 - 130 U/l	0 - 2,16 μ kat/l	0,01667
Creatinin	0,6 - 1,2 mg/dl	50 - 110 μ mol/l	88,40
Hệ số thanh thải creatinin	75 - 125 ml/phút	1,24 - 2,08 ml/s	0,01667
Globulin	2,3 - 3,5 g/dl	23 - 35 g/l	10
Glucose	70 - 110 mg/dl	3,9 - 6,1 mmol/l	0,05551
Kali	3,5 - 5,0 mEq/l	3,5 - 5,0 mmol/l	1
Lactat dehydrogenase	50 - 150 u/l	0,82 - 2,66 μ kat/l	0,01667
Natri	135 - 147	135 - 147 mmol/l	1
Osmol* (áp suất thẩm thấu của huyết tương)	mEq/l	280 - 300 mOsm/kg	
Phosphat	2,5 - 5,0 mg/dl	0,80 - 1,60 mmol/l	0,3229
Phosphatase acid	0 - 5,5 U/l	0 - 90 nkat/l	16,67
Phosphatase kiềm	30 - 120 U/l	0,5 - 2,0 μ kat/l	0,01667
Protein toàn phần	6,0 - 8,0 g/dl	60 - 80 g/l	10
Transaminase (GOT)	xem ASAT		
Transaminase (GPT)	xem ALAT		
Triglycerid	< 160 mg/dl	< 1,80 mmol/l	0,01129
Ure	20 - 40 mg/dl	3,3 - 6,6 mmol/l	0,165
Acid uric	2,0 - 7,0 mg/dl	120 - 420 μ mol/l	59,48

* Osmol*: osmolalité plasmatique - áp suất thẩm thấu của huyết tương do natri, glucose và ure/ máu tạo ra.

4. MỘT SỐ XÉT NGHIỆM SINH HOÁ

4.1. Creatinin huyết tương (0,6 - 1,2 mg/dl; SI = 50 - 110 $\mu\text{mol/l}$)

Creatinin là sản phẩm thoái hoá của phosphocreatin, một chất dự trữ năng lượng quan trọng có trong cơ. Sự tạo thành creatinin tương đối hằng định, phụ thuộc chủ yếu vào khối lượng cơ của mỗi người. Do vậy ở nữ giới, creatinin huyết tương hơi thấp hơn so với nam giới. Hàm lượng creatinin trong huyết tương ít thay đổi, không phụ thuộc vào các yếu tố ngoại lai, ví dụ chế độ ăn. Creatinin đào thải ra ngoài nước tiểu chủ yếu do lọc ở cầu thận; phần bài tiết bởi ống thận hoặc tái hấp thu rất ít, coi như không đáng kể. Creatinin huyết tương được coi là một chỉ số về thận tốt hơn so với ure huyết. Khi chức năng lọc của cầu thận giảm, nồng độ creatinin trong huyết tương tăng. Được coi là suy thận khi creatinin huyết tương lớn hơn 130 $\mu\text{mol/l}$. Hệ số thanh thải creatinin (clearance): ở nam 75 - 125 ml/phút hoặc 1,24 - 2,08 ml/s; ở nữ bằng 85 - 90% của nam. Hệ số thanh thải của một chất là thể tích huyết tương mà thận có khả năng lọc sạch chất đó trong 1 phút. Nói cách khác, đó là tỷ số giữa lượng chất đó có trong nước tiểu đào thải ra trong một phút chia cho nồng độ chất đó trong huyết tương.

$$C = \frac{U}{V}$$

Trong đó:

Cl = hệ số thanh thải tính bằng ml/phút

U = nồng độ chất đó trong nước tiểu

P = nồng độ chất đó trong huyết tương

V = thể tích nước tiểu trong một phút

Trên thực tế, người ta coi là suy thận khi hệ số thanh thải creatinin dưới 80 ml/phút. Suy thận được coi là nhẹ nếu hệ số thanh thải creatinin trên 50 ml/phút, là trung bình với trị số từ 15 - 50 ml/phút và là nặng với trị số thấp dưới 15 ml/phút. Có sự tương quan giữa hệ số thanh thải creatinin và hàm lượng creatinin (bảng 4).

**Liên quan giữa hệ số thanh thải
và hàm lượng creatinin huyết tương**

Bảng 4

Hệ số thanh thải creatinin (ml/phút)	Creatinin huyết tương ($\mu\text{mol/l}$)
100	110
50	220
25	440
12,5	880

Mặc dù hệ số thanh thải creatinin là cách đánh giá chức năng cầu thận tốt hơn là căn cứ vào creatinin, nhược điểm của nó là khó thực hiện ở lâm sàng vì phải lấy nước tiểu 24 giờ hoặc ít ra là 8 giờ. Vì vậy, đã có nhiều công thức suy từ creatinin huyết tương sang hệ số thanh thải không cần phải hứng nước tiểu. Hay dùng nhất là công thức của Cockcroft và Gault cho phép ước tính hệ số thanh thải này:

$$\text{CL ml / phút} = \frac{(140 - \text{Tuổi}) \times \text{Thể trọng}}{\text{Creatinin} \times 72}$$

Trong đó tuổi tính bằng năm, thể trọng bằng kg, và nồng độ creatinin huyết tương tính bằng mg/dl. Đây là trị số của nam giới, khi áp dụng với nữ giới thì nhân kết quả với 0,85. Với bệnh nhân suy gan, không dùng công thức trên được vì sẽ cho kết quả sai lệch.

Nhiều thuốc được đào thải hoàn toàn hoặc một phần bởi thận. Hệ số thanh thải creatinin là căn cứ giúp cho việc điều chỉnh liều lượng thuốc thích hợp bằng cách hoặc là giảm liều cho

mỗi lần dùng thuốc, hoặc là kéo dài khoảng cách giữa 2 lần dùng, hoặc là kết hợp cả hai phương pháp này. Ví dụ trường hợp dùng ceftazidim, một kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3, liều tiêm bắp hoặc tĩnh mạch của người lớn bình thường là 3 g/ngày (1g/ 8 giờ). Trường hợp suy thận điều chỉnh như sau:

Cách hiệu chỉnh liều ceftazidim khi suy thận

Bảng 5

Hệ số thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều 1 lần (g)	Số lần
50 đến 30	1	1 - 2 lần/ 24 giờ
30 đến 15	1	1 lần/ 24 giờ
15 đến 5	1	1 lần/ 36 giờ
< 5	0,5	1 lần/ 48 giờ

4.2. Urê (20 - 40 mg/dl; SI = 3,3 - 6,6 mmol/l)

Nếu biểu thị dưới dạng nitơ ure huyết (BUN, blood urea nitrogen) thì trị số bình thường là 8 - 18 mg/dl; SI = 3,0 - 6,5 mmol/l.

Urê là sản phẩm thoái hoá chính của protein, được tạo thành ở gan và đào thải chủ yếu ra nước tiểu. Giảm urê máu rất hiếm, thường gặp ở giai đoạn cuối của thiểu năng gan do suy giảm tổng hợp urê. Urê huyết cao (> 50 mg/dl) có thể do nguyên nhân trước thận, sau thận, hoặc tại thận. Nguyên nhân trước thận như mất nước, nôn mửa, ỉa chảy, giảm lưu lượng máu, sốc, suy tim. Nguyên nhân sau thận như tắc đường tiết niệu (sỏi). Nguyên nhân tại thận như viêm cầu thận cấp hoặc mạn, viêm ống thận cấp do nhiễm độc. Hệ số thanh thải urê bình thường khoảng 75 ml/phút vì sau khi lọc qua cầu thận, một phần urê được ống thận tái hấp thu. Ở người suy thận, hệ số này giảm.

4.3. Glucose (lúc đói 70 - 110 mg/dl; SI = 3,9 - 6,1 mmol/l)

Glucose là nguồn năng lượng chủ yếu của não, cơ. Glucose huyết luôn hằng định do cơ chế điều hoà thần kinh - nội tiết. Các hormon điều hoà glucose huyết được phân thành hai nhóm đối lập: một bên là insulin làm giảm, một bên là những hormon làm tăng glucose huyết (adrenalin, glucagon, glucocorticoid, somatostatin). Hay gặp nhất là tăng đường huyết do đái tháo đường. Nồng độ glucose huyết lúc đói cao hơn 126 mg/dl (7 mmol/l) được coi là bệnh lý.

Đường huyết cao tới 290 - 310 mg/dl (16 - 17 mmol) có nguy cơ gây hôn mê đái tháo đường. Tuy nhiên không thể nêu lên một giới hạn cụ thể vì trị số này thay đổi khá nhiều với từng ca bệnh. Hạ đường huyết dưới 45 mg/dl (2,5 mmol/l) cũng rất nguy hiểm. Nguyên nhân thường liên quan đến nhầm lẫn dùng quá liều insulin trong điều trị đái tháo đường.

Ngoài đái tháo đường, tăng đường huyết còn do một số bệnh nội tiết khác: Hội chứng Cushing (cường năng vỏ thượng thận), bệnh to cực, tăng năng tuyến giáp hoặc do thuốc: glucocorticoid, thuốc lợi tiểu thiazid, các chất chẹn β , phenytoin. Hạ đường huyết còn do một số nguyên nhân như u tụy tạng, suy gan, thiểu năng tuyến yên, thiểu năng tuyến giáp..., thiểu năng vỏ thượng thận.

4.4. Acid uric (2 - 7 mg/dl; SI = 120 - 420 μ mol/l)

Acid uric là sản phẩm thoái hoá cuối cùng của nhân purin và được đào thải chủ yếu qua đường nước tiểu. Tăng acid uric trong máu có thể do tăng sản xuất (phá huỷ nucleoprotein nhiều, ăn chế độ giàu protid) hoặc do đào thải kém (viêm thận). Huyết thanh thường bão hoà acid uric (ở 7 mg/dl), nếu vượt quá ngưỡng này thì natri urat tinh thể có thể tích đọng trong sụn, khớp, thận. Đó là biểu hiện của bệnh Gút. pH nước tiểu hạ, làm giảm độ hoà tan của acid uric, có thể dẫn đến tạo sỏi. Những tác nhân có tác dụng độc tế bào có thể làm tăng acid uric huyết (các chất kháng chuyển hoá, một số thuốc điều trị ung thư như methotrexat,

busulfan, vincristin, prednison, azathioprin). Các tác nhân làm giảm bài tiết acid uric ở ống thận cũng làm tăng acid uric huyết (thuốc lợi tiểu thiazid, furosemid, acid ethacrinic).

4.5. Protein huyết thanh (6,0 - 8,0 g/dl; SI = 60 - 80 g/l)

Protein huyết thanh phân tích bằng điện di chia thành albumin và globulin.

- Albumin là protein chính chiếm 60% protein toàn phần. Được tổng hợp bởi gan, albumin giữ vai trò quan trọng duy trì áp suất keo và trong vận chuyển nhiều hợp chất hữu cơ và vô cơ. Nhiều thuốc không tan trong nước được gắn nhiều với albumin huyết tương, ví dụ phenytoin, salicylat, phenylbutazon, warfarin, sulfonamide, acid valproic và một số sulfonamid. Vì thuốc ở dạng tự do là dạng có hoạt tính, nên khi nồng độ albumin thay đổi có thể ảnh hưởng nhiều đến sự phân bố và tác dụng dược lý của thuốc.
- Globulin (2,3 - 3,5 g/dl; SI = 23 - 35 g/l). Globulin có thể tách thành nhiều phân nhóm nhỏ: globulin α_1 , α_2 , β và γ . Globulin γ còn có thể phân thành nhiều globulin miễn dịch khác nhau (IgG, IgA, IgM, IgD và IgE). Việc phân tách các globulin giúp ích trong chẩn đoán nhiều bệnh miễn dịch.

Protein toàn phần có thể tăng giảm trong nhiều trạng thái bệnh lý. Trường hợp hạ (chủ yếu là albumin) gặp trong suy dinh dưỡng, rối loạn tiêu hoá, ung thư, suy gan, xơ gan. Đó là do thiếu hụt trong tổng hợp. Protein huyết hạ còn do tăng đào thải: Hội chứng thận hư, mất protein theo nước tiểu nhiều, bỏng rộp, mất qua da... Tăng protein huyết gặp trong trường hợp cô đặc máu, do cơ thể mất nước và một số bệnh rối loạn globulin huyết: đa u tủy (bệnh Kahler), bệnh macroglobulin huyết Waldenstrom...

4.6. Enzym

Enzym khu trú trong các mô làm nhiệm vụ xúc tác các phản ứng chuyển hoá các chất trong tế bào. Khi tế bào bị phá huỷ, một lượng lớn enzym được giải phóng vào huyết thanh. Đo hoạt độ những enzym này giúp đánh giá tổn thương của mô: Tổn thương càng rộng và cấp tính, thì lượng enzym giải phóng vào máu càng nhiều. Tổn thương mạn tính âm ỉ thường chỉ giải phóng enzym với lượng vừa phải.

Isoenzym hoặc isozym là những enzym xúc tác cùng một phản ứng hoá học nhưng chúng khác nhau về một số tính chất lý hoá. Sự phân bố isozym có khác nhau tùy từng mô. Do đó isoenzym cũng được sử dụng nhằm xác định vị trí tổn thương.

Hoạt độ enzym được biểu thị bằng đơn vị quốc tế (U) hoặc theo hệ thống SI bằng đơn vị katal (kat). Một microkatal (μ kat) bằng 60u.

4.7. Creatinkinase (CK) hoặc creatinphosphokinase (CPK)

(0 - 130 u/l, SI = 0 - 2,16 μ kat/l)

Creatinkinase xúc tác chuyển phosphocreatin thành creatin, giải phóng phosphat giàu năng lượng chủ yếu cho cơ tim và cơ xương: CK là một dime gồm 2 tiểu đơn vị M và B. Mô não có khoảng 90% BB (CK1) và 10% MM (CK3). Mô tim có 40% MB (CK2) và 60% MM còn trong huyết thanh bình thường có 100% là MM như ở cơ xương. Các trường hợp lâm sàng gây tăng CK trong huyết thanh thường là từ cơ xương hoặc cơ tim. Còn loại BB ở não không bao giờ thấy xuất hiện trong huyết thanh, kể cả khi bị tai biến mạch máu não, vì enzym này không đi qua được hàng rào máu - não.

Mọi tổn thương ở mô cơ xương đều gây tăng CK huyết thanh. Phấn huỷ cơ vân cấp do chấn thương, do hôn mê kéo dài, do dùng quá liều 1 số thuốc có thể gây tăng CK. Các trường hợp tổn thương cơ xương khác như loạn dưỡng cơ, viêm nhiều cơ hoặc thiếu năng tuyến giáp cũng có thể gây tăng CK đáng kể.

CK là enzym tăng sớm nhất trong nhồi máu cơ tim. Sau khi bị cơn khoảng 4 giờ CK trong huyết thanh bắt đầu tăng và đạt đỉnh cao ở khoảng 24 giờ rồi trở về bình thường sau ngày

thứ hai đến ngày thứ tư. Phần CK - MB cao trên 6% tổng hoạt độ enzym CK được coi là một dấu hiệu của nhồi máu cơ tim. Nhiều thuốc dùng ở liều điều trị hoặc quá liều có biểu hiện trên cơ vân, làm tăng CK: Chế phẩm có thuốc phiện, cocain, amphetamin, theophylin, kháng histamin, các fibrat, barbiturat, một số kháng sinh, chloroquin, corticoid, vincristin. Lovastatin cũng gây tiêu cơ vân (0,5% trường hợp) nhất là khi kết hợp với gemfibrozil (5% trường hợp).

4.8. Aspartat aminotransferase (ASAT)

Còn gọi là glutamat oxaloacetat transaminase = GOT, (0 - 35 u/l; SI = 0 - 0,58 μ kat/l) là enzym chuyển vận nhóm amin.

Nồng độ enzym này có nhiều nhất ở mô tim và gan, ở mô khác ít hơn. Sau CK, ASAT là enzym thứ hai tăng sớm trong huyết thanh sau nhồi máu cơ tim: tăng bắt đầu sau 6 - 8 giờ, đạt đỉnh cao sau 24 giờ rồi trở về bình thường sau 4 - 6 ngày. ASAT tăng trong các bệnh về gan, đặc biệt trong viêm gan siêu vi trùng hoặc do nhiễm độc. Trường hợp này ASAT và ALAT huyết thanh tăng sớm trước các biểu hiện lâm sàng gấp hàng chục lần bình thường. Trường hợp viêm gan mạn, xơ gan, hoặc ứ mật, hoạt độ ASAT tăng vừa phải tùy theo mức độ tiêu huỷ tế bào.

Nhiều thuốc có thể gây tăng ASAT vì gây thương tổn tế bào gan, ví dụ isoniazid, đặc biệt khi phối hợp với rifampicin.

Khi tiếp tục uống thuốc mà enzym vẫn tiếp tục tăng, ví dụ gấp hơn ba lần giới hạn cao của bình thường thì cần ngừng tạm thời hoặc vĩnh viễn thuốc đó.

4.9. Alanin aminotransferase (ALAT)

Còn gọi là glutamat pyruvat transaminase = GPT, (0 - 35 u/l; SI = 0 - 0,58 μ kat/l).

Đây cũng là enzym chuyển nhóm amin. ALAT có nhiều ở gan hơn ở tim, ngược với ASAT. Mặc dù cả hai enzym này đều tăng trong các bệnh về gan nhưng ALAT được coi là enzym đặc hiệu với gan hơn vì thường ít khi tăng trong các bệnh khác ngoài nhu mô gan.

4.10. Phosphatase kiềm (30 - 120u/l; SI = 0,5 - 2,0 μ kat/l)

Đây là enzym xúc tác thủy phân este monophosphat có pH tối thích ở pH = 9. Enzym này có trong nhiều mô nhưng chủ yếu là ở gan, xương và tế bào ruột và được đào thải ra mật. Vì vậy phosphatase kiềm trong huyết thanh tăng khi có ứ mật. Một số thuốc gây vàng da ứ mật như clopromazin hoặc sulfonamid cũng làm tăng phosphatase kiềm. Trong tổn thương gan cấp mức độ nhẹ, ít khi tăng phosphatase kiềm. Ngay cả trong xơ gan, nồng độ men này thất thường tùy thuộc vào tình trạng mất bù và tắc mật.

Các tạo cốt bào trong xương sản xuất nhiều phosphatase kiềm. Do đó hoạt độ enzym này tăng nhiều trong bệnh viêm xương biến dạng (bệnh Paget) có thể gấp tới 20 - 30 lần bình thường. Trong các bệnh còi xương, nhuyễn xương, suy năng tuyến giáp, ung thư di căn vào xương, enzym này cũng tăng. Trong thời kỳ phát triển xương nhanh ở trẻ em, trong thời kỳ gãy xương, thời kỳ có thai do sự đóng góp của rau thai và bào thai, hoạt độ phosphatase kiềm trong huyết thanh có thể tăng.

Còn có loại phosphatase acid có pH tối thích ở khoảng pH = 5. Enzym này có chủ yếu ở tuyến tiền liệt, hồng cầu và tiểu cầu. Enzym thường tăng cao trong huyết thanh ở trường hợp ung thư tuyến tiền liệt có di căn.

4.11. Bilirubin

Trong đó: toàn phần < 1,5 mg/dl, trực tiếp < 0,5 mg/dl, SI = toàn phần < 26 μ mol/l, trực tiếp < 8,6 μ mol/l.

Bilirubin là sản phẩm thoái hoá của hemoglobin. Trong huyết tương, bilirubin được vận chuyển dưới dạng gắn với albumin. Tới gan nhờ glucuronyl transferase, bilirubin liên hợp với

hai phân tử acid glucuronic trở thành bilirubin diglucuronic. Loại liên hợp này rất tan trong huyết thanh và được gọi là bilirubin trực tiếp hoặc bilirubin gan. Loại bilirubin chưa liên hợp được gọi là bilirubin tự do hoặc gián tiếp hoặc bilirubin trước gan. Bilirubin liên hợp cùng với acid mật được tích ở túi mật. Khi mật đổ vào ruột trong quá trình tiêu hoá, vi khuẩn đường ruột biến bilirubin thành urobilinogen và stercobilinogen. Những sản phẩm này không màu, tiếp tục chuyển biến theo 3 con đường:

- Bị oxy hoá thành urobilin và stercobilin có màu, phần lớn được đào thải vào phân.
- Qua chu trình ruột gan, tái hấp thu trở về gan rồi lại bài xuất vào mật.
- Một phần nhỏ được đào thải qua nước tiểu.

Các nguyên nhân gây tăng bilirubin huyết có thể phân thành 3 loại:

- Trước gan (tiêu huyết)
- Tại gan (bilirubin loại ra khỏi máu kém hoặc liên hợp kém)
- Sau gan (tắc đường dẫn mật).

Khi nồng độ bilirubin huyết thanh cao khoảng trên 34 $\mu\text{mol/l}$ thì xuất hiện vàng da. Vàng da tiêu huyết là do phá huỷ hồng cầu nhiều vượt quá khả năng liên hợp của gan. Vàng da sơ sinh là do thiếu enzym liên hợp. Một số thuốc có thể gây thiếu máu tiêu huyết do cơ chế miễn dịch (methyldopa, penicilin, cephalosprin, quinidin, ibuprofen, triamteren) hoặc do cơ chế oxy hoá hemoglobin (dapson, một số thuốc sốt rét, sulfonamid...)

Tổn thương tế bào gan trong viêm gan do virus hoặc do độc tố thường gây tăng nồng độ bilirubin huyết thanh, chủ yếu là loại trực tiếp và tăng rất cao hoạt độ transaminase, trong đó ALAT thường cao hơn ASAT. Một số thuốc có thể trực tiếp gây tổn thương tế bào gan: Acetaminophen, halothan, tetracyclin, acid valproic, isoniazid, rifampicin, methyldopa. Tổn thương gan do thuốc có thể không phân biệt được với tổn thương viêm gan cấp do virus. Trong viêm gan do rượu, hoạt độ transaminase thường chỉ bằng một phần so với trường hợp viêm gan virus, ASAT thường cao hơn ALAT.

Bệnh nhân vàng da tắc mật thường có phân trắng bệch màu đất sét và nước tiểu sẫm màu vì có sự đào thải nhiều sắc tố mật ra nước tiểu còn ở phân thì không có. Thiếu acid mật trong ống tiêu hoá do tắc mật gây chứng phân mỡ - Transaminase thường chỉ tăng ít, phosphatase kiềm tăng rất cao. Nguyên nhân hay gặp nhất trong vàng da tắc mật là sỏi mật, ung thư đầu tụy. Một số thuốc gây vàng da ứ mật: Oestrogen, chlorpromazin, erythromycin estolat...

Biến đổi enzym trong tăng bilirubin huyết

Bảng 6

Nguyên nhân	Bilirubin phân	Bilirubin nước tiểu	Bilirubin trực tiếp (% của toàn phần)	ASAT	ALAT	Phosphatase kiềm
Tiêu huyết	↑	-	< 20	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Tiêu huỷ tế bào gan (do virus hoặc độc tố)	↓	+	> 40	↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑
Vàng da ứ mật	↓	+	> 50	↑	↑	↑↑↑
Xơ gan do rượu	Bình thường	±	< 30	↑↑	↑↑	↑

5. MỘT SỐ XÉT NGHIỆM HUYẾT HỌC

Trong máu có ba loại huyết cầu: hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu. Xét nghiệm tế bào máu giúp cho chẩn đoán và theo dõi tiến triển của bệnh, mặc khác giúp cho việc theo dõi tác dụng của thuốc kể cả những tác dụng không mong muốn của thuốc.

5.1. Số lượng hồng cầu

- 1mm^3 máu ở nam có $4.200.000 \pm 200.000$ hồng cầu; nữ $3.850.000 \pm 150.000$ hồng cầu.
- Chức năng chính của hồng cầu là chuyển vận ôxy từ phổi đến các mô nhờ vai trò của hemoglobin (huyết sắc tố).
- Nồng độ huyết sắc tố người Việt Nam bình thường là: Nam $14,6 \pm 0,6$ g/dl; nữ $13,2 \pm 0,5$ g/dl. Được coi là thiếu máu khi nồng độ huyết sắc tố thấp hơn 13 g/dl ở nam và 12 g/dl ở nữ; nhưng cũng có trường hợp thiếu máu giả tạo do máu bị hoà loãng tăng thể tích huyết tương.

5.1.1. Hematocrit

- 39 - 45% hoặc 0,39 - 0,45 ở nam; 35 - 42% hoặc 0,35 - 0,42 ở nữ.
- Nếu ly tâm máu toàn phần đã chống đông trong một ống mao quản, sẽ tách được 2 phần: phần trên lỏng là huyết tương, phần dưới đặc là các huyết cầu. So sánh tỷ lệ phần trăm giữa thể tích huyết cầu với máu toàn phần được gọi là hematocrit. Trên thực tế, người ta so sánh chiều cao của 2 lớp. Hematocrit giảm trong chảy máu, tiêu huyết và tăng trong mất nước do ỉa chảy, nôn mửa, sốt kéo dài.

5.1.2. Chỉ số hồng cầu

Các chỉ số này được dùng để phân loại thiếu máu

a. Thể tích trung bình của hồng cầu (MCV = mean cell volume)

$$\text{MCV} = \frac{\text{Hematocrit}}{\text{Số lượng hồng cầu}}$$

Bình thường là $88 - 100\mu\text{m}^3$ ($88 - 100\text{fl}$); $1\text{ fl (femtolit)} = 10^{-15}\text{ lit} = 1\mu\text{m}^3$.

< 80 fl = hồng cầu nhỏ

> 100 fl = hồng cầu to

$\geq 160\text{ fl}$ = hồng cầu khổng lồ

b. Lượng hemoglobin trung bình của hồng cầu (MCH = mean cell hemoglobin)

$$\text{MCH} = \frac{\text{Huyết sắc tố}}{\text{Số lượng hồng cầu}}$$

Bình thường là $28 - 32\text{ pg (picogam)} = 1,8 - 2\text{ fmol (femtomol)}$.

c. Nồng độ hemoglobin trung bình của hồng cầu (MCHC = mean cell hemoglobin concentration)

$$\text{MCHC} = \frac{\text{Huyết sắc tố}}{\text{Số lượng hồng cầu}} = \frac{\text{MCH}}{\text{MCV}}$$

Bình thường là $320 - 350\text{ g/l} = 20 - 22\text{ mmol/l}$.

- MCV cho phép phát hiện những thay đổi kích thước của hồng cầu (hồng cầu nhỏ, hồng cầu to, hồng cầu khổng lồ).
- MCHC cho phép xác định tính chất đẳng sắc, ưu sắc hoặc nhược sắc của các dạng thiếu máu. Chỉ số này có phần đúng hơn MCH.

Dưới đây là các trạng thái thiếu máu hay gặp:

- Thiếu máu nhược sắc, kích thước hồng cầu nhỏ: Huyết sắc tố hạ nhiều so với số lượng hồng cầu; gặp trong thiếu máu do xuất huyết mạn tính, loét dạ dày, giun móc, trĩ, sốt rét, ăn uống thiếu chất sắt.
- Thiếu máu đẳng sắc, kích thước hồng cầu bình thường: Huyết sắc tố hạ song song với số lượng hồng cầu, không có thay đổi kích thước hồng cầu; gặp trong xuất huyết cấp tính, một số trường hợp thiếu máu tiêu huyết, một số bệnh nhiễm khuẩn, thương hàn.
- Thiếu máu ưu sắc, kích thước hồng cầu to: Huyết sắc tố hạ ít so với số lượng hồng cầu, trong máu thấy nhiều hồng cầu khổng lồ, hồng cầu to - gặp trong thiếu máu thể Biermer, trạng thái thiếu máu sau khi cắt bỏ dạ dày, khi có thai, xơ gan, thiếu vitamin B12 hoặc acid folic.
- Một số thuốc và hoá chất (pyramidon, chloramphenicol, chì, benzen, tia Rơnghen) có thể gây thiếu máu do tủy xương kém hoặc không hoạt động. Trường hợp này thường là đẳng sắc hoặc nhược sắc, kích thước hồng cầu nhỏ. Một số thuốc khác có thể gây thiếu máu tan huyết theo cơ chế miễn dịch dị ứng: beta-lactam, tetracyclin, tolbutamid, chlopropamid, quinin, rifampicin, primaquin, nitrofurantoin, sulfamethoxazol...

5.1.3. Hồng cầu lưới (0,5 - 1,5% của hồng cầu; SI = 0,005 – 0,015)

Là hồng cầu non mới ra máu ngoại vi, sau 24 - 48 giờ hồng cầu này trở thành hồng cầu thường. Sau chảy máu hoặc tiêu huyết, tỷ lệ này có thể lên tới 30 - 40% chứng tỏ máu đang được phục hồi nhanh. Đối với các dạng thiếu máu do thiếu sắt, vitamin B12 hoặc acid folic, nếu được điều trị thích hợp, thì cũng thấy tăng hồng cầu lưới.

5.1.4. Tốc độ lắng máu (3 - 7 mm/giờ ở nam; 5 - 10 mm/giờ ở nữ)

Tốc độ lắng máu (huyết trầm) là tốc độ lắng của hồng cầu trong máu đã được chống đông và được hút vào một ống mao quản có đường kính nhất định để ở tư thế thẳng đứng. Thường lấy kết quả chiều cao của cột huyết tương sau 1 hay 2 giờ đầu. Tốc độ lắng máu tăng trong các bệnh có viêm nhiễm như thấp khớp, lao đang tiến triển, ung thư (giờ đầu có thể tới 30 - 60 mm). Xét nghiệm này tuy không đặc hiệu nhưng đơn giản nên thường được dùng để theo dõi tiến triển của bệnh.

5.1.5. Bạch cầu (3200 - 9800/mm³)

Bạch cầu giúp cơ thể chống lại tác nhân gây bệnh bằng quá trình thực bào hoặc bằng quá trình miễn dịch. Căn cứ vào hình dạng và cấu trúc, người ta chia bạch cầu thành 5 loại: bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đa nhân ưa acid, bạch cầu đa nhân ưa bazơ, bạch cầu mono và bạch cầu lympho. Cả 3 loại bạch cầu đa nhân này đều có rất nhiều hạt đặc trưng trong bào tương nên người ta còn gọi chung là bạch cầu hạt.

Công thức bạch cầu có tỷ lệ % như sau:

- | | |
|---------------------------|----------|
| - Bạch cầu hạt trung tính | 50 - 70% |
| - Bạch cầu hạt ưa bazơ | 0 - 1% |
| - Bạch cầu hạt ưa acid | 1 - 4% |
| - Bạch cầu lympho | 20 - 25% |
| - Bạch cầu mono | 5 - 7% |

Số lượng bạch cầu trên 10.000/mm³, được coi là tăng bạch cầu. Khi có số lượng xuống dưới 3000/mm³ coi là giảm bạch cầu.

Trị số quy chiếu huyết học**Bảng 7**

Xét nghiệm	Trị số quy chiếu		Hệ số chuyển đổi
	Đơn vị cũ	Đơn vị SI	
Hồng cầu	$4,2 \pm 0,2 \times 10^6 / \text{mm}^3$	$4,2 \pm 0,2 \times 10^{12} / \text{l}$	
Tốc độ lắng hồng cầu			
- Nam	3 - 7 mm/1 giờ	3 - 7 mm/giờ	1
- Nữ	5 - 10 mm/1 giờ	5 - 10 mm/giờ	1
Hematocrit			
- Nam	39 - 45%	0,39 - 0,45	0,01
- Nữ	35 - 42%	0,35 - 0,42	0,01
Hemoglobin			
- Nam	$14,6 \pm 0,6 \text{ g/dl}$	$146 \pm 6 \text{ g/l}$	10
- Nữ	$13,2 \pm 0,5 \text{ g/dl}$	$132 \pm 5 \text{ g/l}$	10
Bạch cầu	$3.200 - 9.800 / \text{mm}^3$	$3,2 - 9,8 \times 10^9 / \text{l}$	0,001
Lượng huyết sắc tố trung bình của hồng cầu (MCHC)	28 - 32 pg	1,8 - 2,0 μmol	
Nồng độ huyết sắc tố trung bình của hồng cầu (MCHC)	32 - 36 g/dl	320 - 360 g/l	10
Thể tích trung bình của hồng cầu (MCV)	$86 - 98 \mu\text{m}^3 / \text{tế bào}$	86 - 98 μl	
Hồng cầu lưới	0,5 - 1,5%	0,005 - 0,015	0,01

Bạch cầu hạt trung tính: (1100 - 7000/ mm³)

- Bạch cầu hạt trung tính chứa nhiều enzym thủy phân. Vai trò của chúng là thực bào. Một bạch cầu hạt trung tính có thể thực bào từ 5 - 20 vi khuẩn.
- Tăng bạch cầu đa nhân trung tính (trên 70%, có thể tới 95%) gặp trong các bệnh nhiễm khuẩn cấp tính: viêm phổi, viêm ruột thừa, viêm amidan, các bệnh gây mủ, áp xe, nhọt... Giảm bạch cầu đa nhân trung tính ($< 1500 / \text{mm}^3$) có thể do giảm sinh sản hoặc do tăng cường phá hủy. Gặp trong một số bệnh nhiễm khuẩn như thương hàn, cúm, sởi, HIV, sốt rét hoặc do một số thuốc tác động trên tổng hợp DNA (phenothiazin, phenytoin, kháng sinh, sulfonamid), các thuốc diệt tế bào dùng trong ung thư, do đặc ứng với thuốc (cloramphenicol, phenylbutazon, quinidin). Có thể có tăng cường phá hủy bạch cầu đa nhân trung tính do cơ chế miễn dịch đối với bệnh nhân dùng aminopyrin, phenylbutazon, sulfapyridin. Một trạng thái nặng là chứng mất bạch cầu hạt (agranulocytosis) biểu hiện bằng sự giảm đột ngột bạch cầu hạt rất nặng ($< 200 / \text{mm}^3$) kèm với sốt, loét, hoại tử niêm mạc miệng, họng... Mất bạch cầu hạt gặp trong trường hợp tuỷ xương bị tổn thương nặng (suy tuỷ) do nhiễm trùng, nhiễm độc.

Bạch cầu đa nhân ưa acid (bạch cầu ưa eosin = 0 - 400/ mm³).

Cũng có khả năng thực bào nhưng yếu hơn nhiều so với bạch cầu đa nhân trung tính. Tăng trong các bệnh dị ứng, hen, eczema, các bệnh ký sinh trùng như giun, sán. Giảm trong các trường hợp: trạng thái sốc, bệnh Cushing, các trạng thái tuỷ xương bị thương tổn hoàn toàn.

Bạch cầu đa nhân ưa bazơ (0 - 150/ mm³).

Rất hiếm gặp trong máu. Chúng không có khả năng vận động và thực bào. Chúng cũng có vai trò trong dị ứng: Kháng thể của các phản ứng dị ứng là IgE thường gắn trên màng của bạch cầu ưa bazơ và tế bào mastocyt của mô (mastocyt được coi là bạch cầu ưa bazơ tại mô). Khi kháng nguyên đặc hiệu phản ứng với kháng thể này sẽ làm cho những bạch cầu ưa bazơ, có gắn IgE bị vỡ và giải phóng một số lượng lớn histamin, bradinin, serotonin... Chính những chất này gây ra các phản ứng tại chỗ như phù, mẩn, ngứa, đau. Bạch cầu đa nhân ưa bazơ tăng trong các trạng thái tăng mẩn cảm, thiếu năng tuyến giáp và giảm trong điều trị corticoid dài ngày.

Bạch cầu mono (200 - 700/ mm³)

Sau khi được sinh ra trong tủy xương, bạch cầu mono vào máu một thời gian ngắn rồi đi vào các mô, nhanh chóng trở thành đại thực bào. Ở máu bạch cầu mono là những tế bào chưa trưởng thành nên không có khả năng tấn công và phá huỷ các tác nhân gây bệnh. Như vậy bạch cầu mono và đại thực bào là những giai đoạn khác nhau của cùng một loại tế bào và hợp thành hệ thống trước đây gọi là vòng nội mô nay là hệ thống đại thực bào của mô. Đại thực bào gắn với mô gọi là đại thực bào cố định, ở đây hàng tháng, hàng năm. Chúng có thể rời khỏi mô để trở thành đại thực bào lưu động đi đến các vùng viêm nhiễm theo cơ chế hoá ứng động: Chức năng của chúng là thực bào, một đại thực bào có thể nuốt tới 100 tế bào vi khuẩn, ăn hồng cầu già, bạch cầu trung tính bị chết, ký sinh trùng, mô hoạt tử... Chúng còn có vai trò trong khởi động quá trình miễn dịch. Cụ thể là khi vi khuẩn, virus hoặc tác nhân lạ xâm nhập vào cơ thể, các đại thực bào sẽ thực bào và tiêu hoá chúng thành những sản phẩm còn giữ được khả năng hoạt hoá quá trình miễn dịch, nghĩa là kích thích tế bào lympho B sản xuất kháng thể đặc hiệu để tiêu diệt các tác nhân gây bệnh.

Bạch cầu mono tăng trong nhiễm khuẩn cấp tính và mạn tính (lao, cúm, thương hàn, nấm, viêm gan, ung thư...) thường hợp giảm ít gặp. Có thể thấy sau khi tiêm cortison.

Bạch cầu lympho (1500 - 3000/ mm³)

Là những tế bào có khả năng miễn dịch. Có 2 loại: lympho B có chức năng miễn dịch thể dịch, sản xuất ra các kháng thể lưu động trong máu để tấn công các tác nhân gây bệnh. Lympho T có chức năng miễn dịch tế bào. Một khi bị kích thích, chúng trở thành các lympho cảm ứng, tham gia tiêu diệt các tác nhân xâm nhập. Đa số các tế bào lympho khu trú ở lách, các mô bạch huyết. Các lympho lưu động trong máu chỉ chiếm dưới 5% tổng số các tế bào này của toàn cơ thể. Sự tăng giảm của lympho thường cũng thay đổi trong một số bệnh nhiễm virus và nhiễm khuẩn (viêm khớp, phản ứng quá mẫn với thuốc (phenytoin, acid p - amino salicylic...). Khi số lượng lympho giảm nhiều, bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Suy giảm miễn dịch có thể do bẩm sinh hoặc do mắc phải (như do hoá chất dùng trong ung thư, do các chất ức chế miễn dịch dùng trong ghép mô, nhiễm xạ, nhiễm HIV).

Tiểu cầu (150.000 - 300.000/ mm³)

Là những tế bào không nhân, tham gia vào quá trình cầm máu. Khi thành mạch bị tổn thương, tiểu cầu sẽ tập kết tại đó cho đến khi hình thành nút tiểu cầu bịt kín chỗ bị tổn thương. Giảm tiểu cầu xuống dưới 100.000/mm³ dễ sinh chảy máu. Giảm tiểu cầu có thể do suy tủy, do ung thư, do nhiễm độc asen, benzen, nhiễm khuẩn và virus. Nhiều thuốc có thể gây giảm tiểu cầu (cloramphenicol, quinidin, heparin, nhiều thuốc ung thư). Nhiều thuốc khác có khả năng ức chế sự kết dính tiểu cầu (aspirin).

PHỤ LỤC 2

KHÁNG SINH DỰ PHÒNG TRONG NGOẠI KHOA

1. KHÁI NIỆM

Sử dụng kháng sinh dự phòng trong ngoại khoa là nhằm sử dụng kháng sinh trước khi phẫu thuật, tạo được nồng độ kháng sinh đủ cao cần thiết tại vùng mô của cơ thể hoặc vết thương nơi phẫu thuật sẽ được tiến hành. Nồng độ kháng sinh cao là cần thiết để bảo vệ chống lại các vi khuẩn có thể sinh sản tại vùng giải phẫu tương ứng. Vì vậy người ta cần có một chiến lược riêng trong các trường hợp phẫu thuật định kỳ (có hẹn trước) còn gọi là phẫu thuật "sạch" kể cả khi đó là một phẫu thuật đường tiêu hoá hay tiết niệu. Cần dùng kháng sinh mạnh hơn trong các trường hợp chấn thương nhiễm khuẩn đặc biệt là các vết thương có bội nhiễm tại xương, khớp hay mô mềm.

Kháng sinh dự phòng được dùng nhằm hạn chế những nguy cơ nhiễm khuẩn sau mổ, khi chưa có nhiễm khuẩn. Vì vậy kháng sinh dự phòng khác với kháng sinh điều trị sớm, khi quá trình nhiễm khuẩn đã hình thành hoặc khi có ổ nhiễm khuẩn xuất hiện trong khi tiến hành phẫu thuật.

Các biến chứng nhiễm khuẩn sau mổ không liên quan trực tiếp đến phẫu thuật, như viêm phổi, viêm tiết niệu, nhiễm khuẩn huyết do ống thông đặt trong tĩnh mạch, phải được phòng ngừa bằng các biện pháp nghiêm ngặt về vô khuẩn, chứ không nên ỷ lại vào kháng sinh dự phòng.

2. CHỈ ĐỊNH KHÁNG SINH DỰ PHÒNG TRONG NGOẠI KHOA

Kháng sinh dự phòng được dùng khi có nguy cơ nhiễm khuẩn cao, do tính chất phẫu thuật hoặc do tình trạng của người bệnh.

2.1. Phân loại các phẫu thuật theo Altemeier (1955)

Năm 1955 Altemeier phân loại các phẫu thuật theo nguy cơ nhiễm khuẩn trong mổ và sau mổ, các loại phẫu thuật được chia làm 4 loại:

- **Loại I: Phẫu thuật sạch:** Bao gồm các phẫu thuật da còn nguyên vẹn, không viêm, không sang chấn, không liên quan đến miệng hầu, ống tiêu hoá, hệ thống hô hấp, hệ niệu sinh dục, không có lỗi về vô khuẩn, khâu vết mổ ngay và không dẫn lưu.
- **Loại II: Phẫu thuật sạch - nhiễm:** Bao gồm các phẫu thuật da còn nguyên vẹn có liên quan đến ống tiêu hoá, hệ hô hấp, tiết niệu nhưng chưa có nhiễm khuẩn.
- **Loại III: Phẫu thuật bị nhiễm:** Bao gồm vết thương mới do chấn thương không nhiễm bẩn; phẫu thuật liên quan đến tiết niệu, đường mật, tiêu hoá có nhiễm khuẩn.
- **Loại IV: Phẫu thuật bẩn:** Bao gồm các vết thương do chấn thương trên 4 giờ; thủng tạng rỗng; vết thương có dị vật, mô hoại tử.

2.2. Chỉ định kháng sinh dự phòng

2.2.1. Căn cứ vào phân loại phẫu thuật

- **Loại II** là loại có chỉ định dùng kháng sinh dự phòng.
- **Loại III, IV** thuộc về điều trị kháng sinh sớm ở đây có tính dự phòng, không phải để tránh nhiễm khuẩn, mà tránh lây lan và diễn biến nặng thêm.

- **Loại I không nhất thiết phải dùng kháng sinh dự phòng**, nếu phẫu thuật ngắn, được tiến hành trong điều kiện vô khuẩn nghiêm ngặt, ít gây nguy cơ cho người bệnh trong thời kỳ hậu phẫu. Tuy nhiên các điều kiện này không phải lúc nào cũng thực hiện được cho nên một số trường hợp phẫu thuật loại I vẫn có chỉ định dùng kháng sinh dự phòng.

Ngoài tính chất phẫu thuật, phải tính đến tình hình người bệnh có nguy cơ cao hay thấp.

2.2.2. Kháng sinh dự phòng được dùng cho những người bệnh có nguy cơ gồm

- Những người bệnh cao tuổi (trên 80 tuổi), béo bệu hay quá gầy, có đái tháo đường, HIV/ AIDS, đang dùng corticoid hoặc thuốc chống miễn dịch.
- Những người bệnh dễ bị mắc bệnh nhiễm khuẩn trong bệnh viện, như nằm viện lâu trên vài tuần, đã dùng kháng sinh trong thời kỳ nằm viện, mổ nhiều lần.
- Người bệnh phải ghép xương, ghép van tim, hoặc phải điều trị bằng phẫu thuật lớn.

Sử dụng kháng sinh dự phòng cần phải theo dõi diễn biến lâm sàng của người bệnh, nếu có biểu hiện nhiễm khuẩn cần chuyển ngay sang kháng sinh điều trị.

3. PHƯƠNG THỨC SỬ DỤNG

- Chọn kháng sinh thích hợp với vi khuẩn gây bệnh dựa trên tần xuất các vi khuẩn thường gặp đối với từng loại phẫu thuật điều trị và các dạng nhạy cảm của chúng. Loại kháng sinh được dùng cần có nồng độ đủ mạnh và đủ dài ở mô trong quá trình phẫu thuật, và không gây độc hại cho cơ thể (dị ứng, suy thận...). Sau cùng cần chọn kháng sinh không quá gây tổn kém, không tương tác với thuốc gây mê.
- Chọn đường đưa vào cơ thể cho thích hợp để duy trì nồng độ cần thiết lúc phẫu thuật. Đường tĩnh mạch là đường thông dụng nhất. Tuy nhiên có thể dùng tiêm bắp, nhưng tác dụng chậm. Đường uống được sử dụng trong việc diệt các vi khuẩn ái khí và kỵ khí trong phẫu thuật đại trực tràng trong phạm vi 48 - 24 giờ.
- Thời điểm dùng kháng sinh dự phòng rất quan trọng. Thông thường tiêm kháng sinh tĩnh mạch vào lúc khởi mê, nếu tiêm bắp thì cần tiêm trước khởi mê 1 - 2 giờ.
- Thời gian dùng kháng sinh dự phòng không nên quá 24 giờ, nhất là khi dùng các kháng sinh mạnh, để tránh tạo ra các vi khuẩn kháng kháng sinh. Việc dùng kháng sinh dự phòng kéo dài trong nhiều ngày không đem lại tác dụng tốt hơn khi dùng trong 24 giờ.

Tóm lại kháng sinh dự phòng đưa lại một lợi thế quan trọng cho ngoại khoa, đặc biệt đối với loại II theo Altemeier hoặc trong trường hợp người bệnh có nguy cơ sau phẫu thuật. Tuy nhiên, kháng sinh dự phòng phải được dùng đúng chỉ định, đúng nguyên tắc để phát huy tác dụng của phương pháp mà không gây tổn hại cho chính người bệnh cũng như cho cộng đồng.

4. LỰA CHỌN KHÁNG SINH DỰ PHÒNG TRONG MỘT SỐ PHẪU THUẬT THÔNG THƯỜNG

4.1. Phẫu thuật lồng ngực

Các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn sau phẫu thuật lồng ngực được xếp là phẫu thuật sạch. Vi khuẩn thường gặp là *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, hoặc ít gặp hơn *E. coli*, *Proteus*.

Kháng sinh dự phòng được khuyến cáo là isoxazolyl penicilin (3 - 6g), cephalothin (1 - 2g) tiêm tĩnh mạch. Nếu có dị ứng với penicilin, nên dùng clindamycin (600mg)

4.2. Phẫu thuật chỉnh hình

Các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn sau phẫu thuật chỉnh hình được xếp là phẫu thuật sạch. Vi khuẩn thường là *Staphylococcus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *E. coli*.

Kháng sinh dự phòng được khuyến cáo là cephalothin (1-2g); cefuroxim (1,5g); cephamandol (1,5g) tiêm tĩnh mạch.

4.3. Phẫu thuật dạ dày, tá tràng

Nhiễm khuẩn sau mổ có thể gặp từ 14 - 31% trường hợp, nếu không có kháng sinh dự phòng (Dipiro - 1981). Nếu dùng kháng sinh dự phòng tỷ lệ nhiễm khuẩn có thể giảm xuống dưới 5% (Lewis - 1997).

Các vi khuẩn thường bị hạn chế bởi nồng độ acid trong dạ dày và sự lưu thông qua đường ruột. Tuy nhiên, do nồng độ acid giảm và sự ứ trệ tại chỗ sau cắt dạ dày, một số vi khuẩn có thể tìm thấy như *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*. Điều này thường xảy ra ở những người bệnh già, suy giảm miễn dịch hoặc bị ung thư (Kaiser, 1986)

Đề nghị kháng sinh dự phòng:

- Cephalothin (1g), tiêm tĩnh mạch 15 phút trước phẫu thuật.
- Cefuroxim (1,5g) tiêm tĩnh mạch 15 phút trước phẫu thuật
- Piperacilin (2g) tiêm tĩnh mạch 30 phút trước phẫu thuật. Có thể tiêm thêm 2g sau phẫu thuật (tiêm chậm trong 20 phút).

4.4. Phẫu thuật đường mật

Tỷ lệ nhiễm khuẩn sau phẫu thuật đường mật không dùng kháng sinh dự phòng là 15 - 47% (Illig, 1997). Yếu tố quan trọng là do tình trạng nhiễm khuẩn đường mật, đặc biệt trong hoàn cảnh bệnh lý đường mật của Việt Nam.

Các vi khuẩn thường gặp là *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Proteus* và các vi khuẩn kỵ khí *Bacteroides*, *Clostridium*. Trên 60% người bệnh có sỏi đường mật bị nhiễm khuẩn đường mật (Dipiro, 1981). Ở Việt Nam gần 100% người bệnh mổ sỏi mật có nước mật nhiễm khuẩn.

Các loại kháng sinh dự phòng được khuyến cáo là:

- Cephalothin (1g) tiêm tĩnh mạch, 30 phút trước phẫu thuật.
- Cefuroxim (1,5g) tiêm tĩnh mạch, 15 phút trước phẫu thuật.
- Piperacilin (2g) tiêm tĩnh mạch, 30 phút trước phẫu thuật (tiêm chậm trong 20 phút)
- Nếu có nguy cơ nhiễm vi khuẩn kỵ khí, cần phối hợp với metronidazol (500mg) truyền tĩnh mạch chậm trong 20 phút.

4.5. Phẫu thuật đại tràng - trực tràng

Tỷ lệ nhiễm khuẩn thường cao sau phẫu thuật đại tràng - trực tràng. Nếu không dùng kháng sinh dự phòng, tỷ lệ nhiễm trùng trung bình là 40% (23 - 77%) (Polk, 1981). Nhưng nếu có kháng sinh dự phòng, tỷ lệ này giảm xuống dưới 10%.

Vi khuẩn trong đại tràng có cả loại ưa khí và kỵ khí, với mật độ rất cao (10^{11} trong 1g phân). Vi khuẩn kỵ khí có mật độ cao gấp 1000 lần vi khuẩn ưa khí. *Bacteroides* là vi khuẩn kỵ khí hay gặp nhất; *E. coli* là vi khuẩn ưa khí nhiều nhất, cùng các loại trực khuẩn đường ruột

khác như *Klebsiella*, *Enterobacter*. ở những người bệnh nằm bệnh viện lâu hoặc bị ung thư có thể gặp *Pseudomonas* và *Staphylococcus*, dễ gây nhiễm khuẩn kéo dài sau mổ.

Kháng sinh dự phòng trong loại phẫu thuật đại trực tràng cần thoả mãn ba điều kiện sau:

- Hạn chế mật độ vi khuẩn ở đại tràng bằng thực tháo, kèm theo sử dụng kháng sinh đường uống như neomycin - metronidazol hoặc neomycin - erythromycin.
- Kháng sinh có nồng độ cao trong huyết thanh cũng như trong thành đại tràng (erythromycin, metronidazol, tetracyclin...)
- Kháng sinh phối hợp để có phổ rộng, diệt được vi khuẩn ưa khí và kỵ khí.

Vì vậy thực tháo cho người bệnh 2 ngày trước và uống metronidazol 750mg chia làm 3 lần kết hợp với 3g neomycin chia làm 3 lần mỗi ngày, trong 2 ngày. Trước phẫu thuật 30 phút, tiêm tĩnh mạch cefuroxim (1,5g) hoặc piperacilin (2g) hoặc cefoxitin (1g). Trong trường hợp mổ cấp cứu, không thực tháo được, nên dùng gentamicin 1,5 mg/kg cân nặng tiêm tĩnh mạch kết hợp với metronidazol 500mg truyền tĩnh mạch chậm (20 phút)

Chú ý:

- Không nên dùng đồng thời neomycin và cephalothin, vì có thể gây độc cho thận.
- Trong viêm ruột thừa, có thể dùng cefoxitin (2g) tiêm tĩnh mạch 30 phút trước mổ.
- Nếu viêm ruột thừa đã thủng, phải điều trị bằng cefoxitin cùng với tiêm metronidazol 500mg, truyền tĩnh mạch chậm (20 phút) 8 giờ một lần.

4.6. Phẫu thuật sản phụ khoa

Tỷ lệ nhiễm khuẩn sau phẫu thuật nếu không có kháng sinh dự phòng là 10 - 78% trong cắt tử cung qua âm đạo, 9 - 50% trong cắt tử cung đường bụng, 18 - 83% trong mổ đẻ.

Các vi khuẩn thường gặp là các vi khuẩn kỵ khí (*Bacteroides*) các vi khuẩn ưa khí Gram - âm và các liên cầu. Nên dùng cefoxitin (1g) tiêm tĩnh mạch, có thể kết hợp với tiêm metronidazol 500mg, truyền tĩnh mạch chậm (20 phút).

4.7. Phẫu thuật tiết niệu

Tỷ lệ nhiễm khuẩn sau mổ tiết niệu không dùng kháng sinh dự phòng là 40% (Nicksen, 1981). Các phẫu thuật trên người bệnh già, bị đái tháo đường, ung thư, các phẫu thuật nội soi cần phải được sử dụng kháng sinh dự phòng. Các vi khuẩn thường gặp là *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, ở môi trường bệnh viện còn có thể gặp *Pseudomonas*, *Streptococcus faecalis* và tụ cầu vàng.

Các kháng sinh dự phòng nên dùng là cotrimoxazol (160/80 mg), cephalothin (1g), cefuroxim (1,5g), ofloxacin (400mg uống).

Chú ý:

Trong trường hợp thận ứ nước nhiễm khuẩn, viêm tuyến tiền liệt, cần phải điều trị kháng sinh sớm và dùng kết hợp hai loại kháng sinh (cephalothin + ofloxacin hoặc cefuroxim + gentamicin)

PHỤ LỤC 3

SỬ DỤNG KHÁNG SINH ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH NHIỄM KHUẨN THƯỜNG GẶP

CHÚ Ý

- Khi sử dụng thông tin của bảng 1 và 2 dưới đây để lựa chọn kháng sinh điều trị còn phải căn cứ đáp ứng lâm sàng của người bệnh và căn cứ vào tình hình kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh tại địa phương. Nếu có điều kiện nên làm kháng sinh đồ và lựa chọn thuốc theo kết quả của kháng sinh đồ.
- Luôn nhớ rằng thuốc nhóm aminoglycosid (amikacin, gentamicin...) không được tiêm tĩnh mạch trực tiếp mà chỉ tiêm bắp và truyền tĩnh mạch, dung dịch tiêm truyền cần được hoà tan đều trong một lượng lớn dung dịch natri clorid (NaCl) 0,9%, hoặc glucose 5%, sau đó truyền với thời gian kéo dài trong 30 - 60 phút.

Kháng sinh điều trị các bệnh thông thường

Bệnh/Tình trạng	Vi khuẩn có nhiều khả năng gây bệnh nhất	Khuyến cáo điều trị
Tim: Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn		
1. Điều trị theo kinh nghiệm	<i>Streptococcus spp.</i> hoặc <i>Staphylococcus spp.</i>	Benzylpenicillin 1,2 - 1,8g, đường tĩnh mạch khoảng cách 4 giờ 1 lần. Phối hợp với gentamicin 3 - 5mg/kg trọng lượng cơ thể, đường tĩnh mạch khoảng cách 24 giờ 1 lần Phối hợp với cloxacilin hoặc oxacilin 3g, đường tĩnh mạch. Cần cấy máu trước khi bắt đầu điều trị.
2. Viêm nội tâm mạc	<i>Streptococcus</i>	Điều trị như trên.
3. Viêm nội tâm mạc	<i>Enterococcus</i> và <i>Streptococcus</i> , khi các vi khuẩn này kháng benzylpenicillin ở mức độ tương đối cao (MIC penicilin G > 0,25mg/liter)	Benzylpenicillin 1,8 - 2,4g, đường tĩnh mạch khoảng cách 4 giờ 1 lần trong 6 tuần hoặc Amoxicillin 2g đường tĩnh mạch khoảng cách 4 giờ 1 lần trong 6 tuần, Phối hợp với gentamicin 1 mg/kg đường tĩnh mạch trong 6 tuần. Thời gian điều trị kéo dài là rất cần thiết!
4. Viêm nội tâm mạc	<i>Staphylococcus viridans</i>	Cloxacilin/Oxacilin, và gentamicin, hoặc nếu <i>Staph spp.</i> bị nghi ngờ là kháng methicilin (oxacilin), thì dùng Vancomycin 1g truyền tĩnh mạch chậm trên 2 giờ, khoảng cách 12 giờ 1 lần, trong 6 tuần

Bệnh/Tình trạng	Vi khuẩn có nhiều khả năng gây bệnh nhất	Khuyến cáo điều trị
Nhiễm trùng phổi, mũi, tai... nhiễm khuẩn đường hô hấp		
1. Viêm họng cấp/ viêm Amidan	Nhiễm khuẩn này thường do vi rút gây ra. Người bệnh thường có mẩn đỏ ở da đối với ampicilin hoặc amoxicilin, nhưng penicilin V thường không gây tình trạng này. Viêm amidan thường do <i>Streptococcus pyogenes</i>.	Viêm Amidan do Streptococcus cần được điều trị với phenoxymethyl penicilin (Penicilin V), vì chúng ta muốn phòng ngừa nguy cơ bệnh thấp sau nhiễm khuẩn này. Streptococcus ở Việt Nam vẫn còn rất nhạy cảm với điều trị bằng penicilin, nhưng thường kháng lại với tetracycline và macrolide. Cần tránh dùng các kháng sinh này! Điều trị với Phenoxymethylpenicilin 500mg (trẻ em 10mg/kg cho đến 500g) đường uống khoảng cách 8 hoặc 12 giờ 1 lần trong 5 - 10 ngày. Trong trường hợp người bệnh không dùng thuốc theo đơn cần điều trị bằng benzathine penicilin 900mg tiêm bắp 1 liều duy nhất, (liều này cần lặp lại sau 3 - 4 tuần khi cần phòng thấp tim). Khi cần tiêu diệt Streptococcus pyogene ở người mang vi khuẩn này (để phòng tránh bệnh thấp) 10 ngày điều trị được coi là phù hợp. Các thành viên gia đình và những người khác có tiếp xúc gần gũi với người bệnh và có khả năng mang vi khuẩn Streptococcus cũng cần được điều trị để tránh nhiễm khuẩn trở lại theo hiệu ứng "bóng bàn".
2. Viêm amidan tái phát	Streptococcus	Điều trị phòng ngừa kéo dài bằng penicillin V, nếu người bệnh có trên 3 lần viêm nhiễm hàng năm.
3. Viêm xoang cấp do vi khuẩn	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicilin 500mg khoảng cách 8 giờ 1 lần đường uống trong 10 ngày, hoặc liều cao hơn phenoxymethyl - penicilin (xem bài báo PcV). Người ta thấy rằng kháng histamin, thuốc long đờm và corticoid không có tác dụng trong điều trị viêm xoang nhiễm khuẩn
4. Viêm thanh - khí - phế quản cấp	Parainfluenza virus	Không dùng kháng sinh trong các trường hợp nhẹ và vừa không có triệu chứng rõ về khó thở. Cần bắt đầu điều trị với dexamethason 0,15 - 0,25mg/kg. Trong các trường hợp vừa đến nặng với triệu chứng tắc nghẽn đường dẫn khí rõ rệt, cần bắt đầu bằng dexamethason (0,5 - 20mg) tĩnh mạch cộng với khí dung salbutamol hoặc terbutalin, budesonid hoặc beclomethason.
5. Viêm tai ngoài	Pseudomonas aeruginosa và đôi khi Staph. aureus	Glucocorticoid dùng tại chỗ và kháng sinh nhỏ vào tai: dexamethason, framycetin + gramicidin

Bệnh/Tình trạng	Vi khuẩn có nhiều khả năng gây bệnh nhất	Khuyến cáo điều trị
6. Viêm tai giữa nhiễm khuẩn cấp có mủ.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> hoặc <i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicilin 500mg uống khoảng cách 8 giờ 1 lần trong ít nhất 7 - 10 ngày. Nếu bệnh ít đáp ứng với thuốc có thể nghĩ đến nhiễm khuẩn do <i>Streptococcus pneumoniae</i> ít nhạy cảm với penicilin, hoặc <i>Haemophilus influenzae</i> có sản xuất beta-lactamases. Liều cao Amoxicilin + clavulanic acid cần được chỉ định: Amoxicilin 500mg khoảng cách 8 giờ 1 lần (trẻ em 15mg/kg cho đến 500mg) + clavulanic acid đường uống. Cần nhớ rằng thuốc uống khoảng cách 8 giờ 1 lần trong ít nhất 10 ngày. Hoặc cefaclor viên 375mg khoảng cách 8 giờ 1 lần dùng trong 10 - 14 ngày.
7. Viêm nắp thanh quản cấp	<i>Haemophilus influenzae</i> loại B	Cefotaxim 2g tĩnh mạch khoảng cách 8 giờ 1 lần, hoặc ceftriaxone 2g tĩnh mạch 1 lần/ ngày. Trước kia cloramphenicol có thể được sử dụng trong trường hợp người bệnh có dị ứng với penicilin. Tuy nhiên vì hiện nay <i>H. influenzae</i> kháng cloramphenicol khá phổ biến nên cloramphenicol không còn được dùng nữa. Cần điều trị trong ít nhất 5 ngày. Cần tránh khám hầu họng nhiều vì có thể gây biến chứng tắc nghẽn đường hô hấp gây tử vong, cần chuẩn bị sẵn sàng để đặt nội khí quản.
8. Ho gà	<i>Bordetella pertussis</i>	Điều trị kháng sinh trong giai đoạn xuất tiết và giai đoạn sớm sẽ chữa khỏi bệnh nhanh chóng. Điều trị với erythromycin 250mg (trẻ em 10mg/kg cho đến 250mg) đường uống khoảng cách 6 giờ 1 lần trong 10 ngày hoặc với trimethoprim/sulphamethoxazol 160/800mg (trẻ em 4/20mg/kg cho đến 160/800mg) đường uống khoảng cách 12 giờ 1 lần, trong 1 - 2 tuần
9. Viêm phế quản cấp	Thường do virus không phải do vi khuẩn	Không khuyến cáo điều trị kháng sinh do nguyên nhân viêm phế quản cấp thường do virus. Ở trẻ nhỏ hít khí dung salbutamol có thể là cần thiết để chữa viêm tiểu phế quản do Synovial virus!
10. Viêm phế quản nặng có sốt	<i>Strep. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicilin 500mg viên khoảng cách 8 giờ 1 lần trong 14 ngày, hoặc co-trimoxazol 1 viên (Trim/sulpha: 160/800mg) khoảng cách 12 giờ 1 lần, trong 14 ngày. (Có 1 cách khác khá hiệu quả và an toàn là dùng Trimethoprim với liều 1 viên 300mg, 1 lần trong ngày). Nhớ giảm liều nếu chức năng thận của người bệnh bị giảm.

Bệnh/Tình trạng	Vi khuẩn có nhiều khả năng gây bệnh nhất	Khuyến cáo điều trị
11. Viêm mũi nhiễm khuẩn (với nước mũi màu vàng)	Staphylococcus hoặc Streptococcus và/hoặc Pneumococcus và <i>Brahmella catarrhalis</i>	Amoxicilin 500mg 1 viên khoảng cách 8 giờ 1 lần trong 14 ngày, hoặc co-trimoxazol 1 viên (Trim/sulpha: 160/800mg) khoảng cách 12 giờ 1 lần, trong 14 ngày. (Có 1 cách khác khá hiệu quả và an toàn là dùng trimethoprim với liều 1 viên 300mg, 1 lần trong ngày). Nhớ giảm liều nếu chức năng thận của người bệnh bị giảm.
Phổi: Viêm phổi		
1. Viêm phế quản mắc phải từ cộng đồng loại "cổ điển" thường khởi phát bệnh nhanh, có sốt cao nhưng không có nhiều triệu chứng của đường hô hấp trên. Thường gặp sốt cao! đau ngực khi thở. Cần nhớ rằng người bệnh có bệnh khác kèm theo viêm phổi sẽ có nhiều nguy cơ hơn. Vì thế đối với các người bệnh này cần chăm sóc và theo dõi kỹ hơn.	<i>Strep. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Bệnh trung bình: Bắt đầu điều trị với amoxicilin 500mg đường uống khoảng cách 8 giờ 1 lần, trong 10 ngày, hoặc dùng liều cao hơn phenoxymethyl penicilin 500mg (trẻ em 10mg/kg cho đến 500mg) khoảng cách 8 hoặc 12 giờ 1 lần trong 7 - 10 ngày. Cotrimoxazol với liều phù hợp (Trim/sulpha: 160/800mg) khoảng cách 12 giờ 1 lần, trong 7 - 10 ngày cũng có tác dụng điều trị tốt. Bệnh nặng: bắt đầu với kháng sinh đường tĩnh mạch, benzylpenicilin (penicillin G) liều 600mg tĩnh mạch, lặp lại khoảng cách 4 giờ 1 lần. Nếu người bệnh dị ứng với penicilin thì thay thế bằng cephalothin 1g khoảng cách 6 giờ 1 lần. Điều trị cần kéo dài ít nhất 7 - 10 ngày.
2. Viêm phổi nặng, tổn thương phổi rộng mắc phải từ cộng đồng.		Cefotaxim 1g, tĩnh mạch, khoảng cách 8 giờ 1 lần Ceftriaxon 1g, tĩnh mạch hàng ngày, phối hợp với: Erythromycin 500mg, tĩnh mạch chậm, 6 giờ tiêm 1 lần. (Erythromycin được cho là không có tác dụng chống lại Pneumococcus hoặc Haemophilus, nhưng cần thêm vào để phòng chống Legionella, Mycoplasma, Chlamydia nếu có nhiễm cùng các vi khuẩn đó).
3. Viêm phổi không điển hình thường có mức độ tăng dần kèm theo ho và các triệu chứng đường tiêu hoá trên khác.	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Đối với trẻ em cần rất thận trọng và nhớ là triệu chứng có thể khác người lớn rất xa. Với trẻ 2 tuần đến 3 tháng tuổi cần cho erythromycin 10mg/kg, uống khoảng cách 6 giờ 1 lần trong 7 - 10 ngày là ít nhất. Với người lớn và trẻ lớn hơn (trên 3 tháng) có thể cho roxithromycin 300mg viên 1 lần/ngày (4mg/kg cho đến 150mg khoảng cách 12 giờ 1 lần).

Bệnh/Tình trạng	Vi khuẩn có nhiều khả năng gây bệnh nhất	Khuyến cáo điều trị
4. Viêm phổi do hít	Vi khuẩn hỗn hợp bao gồm cả vi khuẩn kỵ khí	Amoxicilin/ ampicilin 1g đường tĩnh mạch khoảng cách 6 giờ 1 lần. Ngoài ra cho thêm gentamicin 3 - 5mg/kg 1 lần khoảng cách 24 giờ 1 lần truyền trong 60 phút (nhớ pha loãng gentamicin trước truyền) phối hợp với metronidazol 500mg tĩnh mạch khoảng cách 12 giờ 1 lần, để bảo vệ chống lại nguy cơ nhiễm vi khuẩn kỵ khí.
Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa		
1. Viêm túi mật cấp	<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Bacteroides spp.</i>	Lựa chọn thứ nhất: Ampicilin 1g đường tĩnh mạch 4 lần trong ngày khoảng cách 6 giờ 1 lần, phối hợp với: Gentamicin 3 - 5mg/kg truyền tĩnh mạch chậm trong dung dịch pha loãng NaCl 0,9% (30 - 60 phút/ 1 lần truyền khoảng cách 24 giờ 1 lần). Nếu có chống chỉ định với Gentamicin hoặc ampicilin thì lựa chọn thứ hai là cefotaxim 1g đường tĩnh mạch 4 lần/ngày (khoảng cách 8 giờ 1 lần) Hoặc ceftriaxon 1g tĩnh mạch 1 liều trong 24 giờ. Chú ý giảm liều trên người bệnh có suy giảm chức năng thận. Chú ý: Cephalosporin không có tác dụng chống Enterococcus faecalis!!
2. Viêm ống mật ngược dòng	Các trực khuẩn Gram-âm, <i>Enterobacter</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> .	Gentamicin 3 - 5mg/kg, trong dung dịch pha loãng tiêm tĩnh mạch, truyền chậm trong 30 - 60 phút 1 lần trong 24 giờ. phối hợp với: Metronidazol 500mg khoảng cách 12 giờ 1 lần, ampicilin 2g tĩnh mạch khoảng cách 6 giờ 1 lần. Nếu có chống chỉ định với gentamicin do bệnh thận nặng thì dùng cefotaxim hoặc ceftriaxon, nhớ giảm liều trên các người bệnh có bệnh thận. Cần nhớ rằng cephalosporin không có tác dụng chống lại Enterococcus faecalis!
3. Viêm phúc mạc do thủng tạng rỗng	Nhiều loại vi khuẩn trong đó có các vi khuẩn đường ruột ưa khí và kỵ khí	Ampicilin 2g tĩnh mạch khoảng cách 6 giờ 1 lần Phối hợp với gentamicin 3 - 5mg/kg tĩnh mạch 1 lần trong ngày, Metronidazol 500mg tĩnh mạch khoảng cách 12 giờ 1 lần
4. Viêm phúc mạc do vi khuẩn vắng lai	Các trực khuẩn Gram - âm, <i>E.coli</i> , <i>Strep. pneumoniae</i> , <i>Enterococcus spp.</i>	Ampicilin phối hợp với gentamicin, liều như trên. Cách thứ hai: Cefotaxim hoặc Ceftriaxon , liều như trên. Cần nhớ rằng Cephalosporin không có tác dụng chống lại <i>Enterococcus faecalis</i>

Bệnh/Tình trạng	Vi khuẩn có nhiều khả năng gây bệnh nhất	Khuyến cáo điều trị
5. Viêm phúc mạc do biến chứng thủng tá tràng	<i>Staph. epidermidis</i> , Các trực khuẩn Gram - âm (<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> ..), hoặc nhiễm nấm mặc dù ít gặp nhưng rất khó điều trị khỏi.	Vancomycin 2g tiêm vào khoang màng bụng 1 liều duy nhất và giữ trong khoang màng bụng 6 - 8 giờ phối hợp với gentamicin 80mg vào khoang màng bụng (Dùng gentamicin kéo dài trên người bệnh chạy thận nhân tạo cần tránh do nguy cơ độc thần kinh số VIII).
6. Viêm túi thừa thể nhẹ	Các trực khuẩn Gram âm, các vi khuẩn kỵ khí	Augmentin (amoxicilin + clavulanic acid) liều tương đương với 500mg amoxicilin, khoảng cách 8 giờ 1 lần, hoặc metronidazol 250mg đường uống khoảng cách 8 giờ 1 lần + cephalexin 500mg đường uống khoảng cách 6 giờ 1 lần. Nhiễm khuẩn nặng điều trị như viêm phúc mạc ở trên.
7. Tiêu chảy nặng sau khi dùng kháng sinh và viêm đại tràng do Pseudomembraneous có thể xảy ra do biến chứng của sự quá sản <i>Clostridium difficile</i> sau khi dùng kháng sinh phổ rộng.	<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol 250 - 500mg đường uống khoảng cách 8 giờ 1 lần trong 7 - 10 ngày. Tránh dùng vancomycin đường uống
8. Viêm tụy cấp		Kháng sinh không được chỉ định để điều trị ban đầu. Nếu có áp xe tụy thì điều trị như viêm phúc mạc (ở trên)
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu		
1. Viêm bàng quang cấp	<i>E. coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella spp</i> Coliforms	Trimethoprim 300mg uống hàng ngày trong 3 ngày, hoặc cephalexin 500mg uống khoảng cách 12 giờ 1 lần trong 5 ngày, hoặc amoxicilin. phối hợp với clavulanic acid khoảng cách 8 giờ 1 lần hoặc nitrofurantoin 50mg, khoảng cách 6 giờ 1 lần trong 5 ngày.
2. Viêm thận - bể thận cấp	<i>E. coli</i>	Ampicilin 2g khoảng cách 6 giờ 1 lần tĩnh mạch phối hợp với gentamicin 3 - 5mg/kg 1 lần hàng ngày, cho đến khi kháng sinh đồ cho kết quả để chọn kháng sinh tối ưu
3. Nhiễm khuẩn âm đạo	<i>Candida albicans</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Gardenerella vaginalis</i>	Clotrimazol 500mg dùng đường âm đạo hoặc nystatin 100.000 đơn vị đặt âm đạo hàng ngày trong 7 ngày. Trinidazol hoặc metronidazol 2g uống 1 liều duy nhất và điều trị cho cả bạn tình . Metronidazol 400mg đường uống khoảng cách 12 giờ 1 lần (hoặc 1 liều duy nhất) hoặc tinidazol 2 g đường uống 1 liều duy nhất

Bệnh/Tình trạng	Vi khuẩn có nhiều khả năng gây bệnh nhất	Khuyến cáo điều trị
4. Viêm tử cung	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> Chú ý: Nhiễm khuẩn có thể do nhiều vi khuẩn gây ra	Doxycyclin 100mg uống khoảng cách 12 giờ 1 lần dùng trong 10 ngày Hoặc azithromycin 1g uống, 1 liều duy nhất Hoặc ceftriaxon 250mg tiêm bắp, một liều duy nhất.
5. Viêm hố chậu	Truyền theo đường tình dục: <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> Không truyền theo đường tình dục: Vi khuẩn hỗn hợp (vi khuẩn kỵ khí, <i>mycoplasma spp.</i>)	Nhiễm khuẩn nhẹ: Ceftriaxon 250mg tiêm bắp 1 liều duy nhất, phối hợp với: - Metronidazol 400mg uống khoảng cách 12 giờ 1 lần trong 14 ngày - Doxycyclin 100mg đường uống khoảng cách 12 giờ 1 lần trong 14 ngày. Nhiễm khuẩn nặng: Ceftriaxon 1g tĩnh mạch hàng ngày, hoặc cefotaxim 1g tĩnh mạch khoảng cách 8 giờ 1 lần phối hợp với: - Metronidazol 500mg tĩnh mạch khoảng cách 12 giờ 1 lần, - Doxycyclin 100mg uống khoảng cách 12 giờ 1 lần. Trên phụ nữ có thai không dùng doxycyclin mà dùng erythromycin 500 mg tĩnh mạch hoặc uống khoảng cách 6 giờ 1 lần
Nhiễm khuẩn da, cơ và xương		
1. Viêm mô liên kết và viêm quầng da và các mô phía dưới	<i>Strep. pyogenes</i> ,	Cephalexin 500mg khoảng cách 6 giờ 1 lần đường uống. Hoặc uống cloxacilin/oxacilin 500mg, khoảng cách 6 giờ 1 lần Đối với nhiễm khuẩn nặng: Benzylpenicilin 600mg đến 1g tĩnh mạch, khoảng cách 6 giờ 1 lần, phối hợp với cloxacilin/oxacilin 2g, tĩnh mạch khoảng cách 6 giờ 1 lần.
2. Vết thương cơ và mô mềm	<i>Staph. aureus</i> , <i>Strep. pyogenes</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , trực khuẩn Gram - âm	Cloxacilin/oxacilin 1 - 2g tĩnh mạch, khoảng cách 6 giờ 1 lần, phối hợp với: - Gentamicin 5mg/kg 24 giờ 1 lần trong 5-10 ngày, - Metronidazol 500mg tĩnh mạch khoảng cách 12 giờ 1 lần.
3. Các vết cắn	Vết cắn của người: <i>Staph. aureus</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , vi khuẩn kỵ khí sản xuất beta-lactamase. Vết cắn của động vật: <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Staph aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , vi khuẩn kỵ khí.	Procaine penicilin 1 g tiêm bắp liều đầu tiên sau đó dùng Amoxicilin + clavulanic acid (Augmentin) khoảng cách 8 giờ 1 lần trong 5 - 10 ngày, phối hợp với tiêm phòng uốn ván. Metronidazol phối hợp với doxycyclin hoặc trimethoprim - sulphamethoxazol đối với các người bệnh dị ứng penicilin.

Bệnh/Tình trạng	Vi khuẩn có nhiều khả năng gây bệnh nhất	Khuyến cáo điều trị
4. Viêm xương tuỷ và viêm khớp nhiễm khuẩn	<i>Staph. aureus</i>	Cloxacilin/ oxacilin 2g tĩnh mạch, khoảng cách 6 giờ 1 lần dùng 2 - 4 tuần trong trường hợp viêm xương tuỷ và viêm khớp nhiễm khuẩn cấp, hoặc 2 - 6 tuần với nhiễm khuẩn mạn tính Tiếp theo dùng: Cloxacilin/oxacilin 1g, uống khoảng cách 6 giờ 1 lần, dùng ít nhất 6 tuần với nhiễm khuẩn cấp và trong nhiều tháng với nhiễm khuẩn mạn tính.
5. Viêm xương tuỷ	<i>Tụ cầu vàng kháng Methicilin (MRSA)</i>	Vancomycin 1g truyền tĩnh mạch chậm, khoảng cách 12 giờ 1 lần, Tiếp theo dùng: Rifampicin 600mg uống hàng ngày phối hợp với Fucidic acid 500mg uống khoảng cách 12 giờ 1 lần. Thời gian điều trị tùy theo mức độ đáp ứng với thuốc
6. Vết thương trên người bệnh bất động trong thời gian dài trong bệnh viện.	Acinetobacter, là vi khuẩn hoại thư xâm nhập vào vết thương.	Thường không điều trị kháng sinh gì. Nếu cần điều trị nên bắt đầu với co-trimoxazol.
Nhiễm khuẩn hệ thần kinh		
1. Viêm màng não điều trị theo kinh nghiệm	<i>N. meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , và <i>Haemophilus influenzae</i> ở trẻ em	Điều trị cần chống lại 3 tác nhân gây bệnh thường gặp nhất. Phải lấy mẫu bệnh phẩm để nuôi cấy vi khuẩn và làm kháng sinh đồ. Điều trị kinh nghiệm: Cefotaxim 100mg/kg/ngày, liều tối đa 6g/ngày tiêm tĩnh mạch, chia 3 lần hoặc Ceftriaxone 50mg/kg/ngày liều tối đa 4g ngày, chia ra 1 - 2 lần Phối hợp với: Benzylpenicilin 180mg/kg/ngày liều tối đa 12g/ngày tiêm tĩnh mạch, chia 6 lần. Ở nơi có nguy cơ lan thành dịch viêm màng não Neisseria meningitis nên điều trị dự phòng cho mọi người có tiếp xúc với bệnh nhân. Điều trị dự phòng bằng: Rifampicin 600mg uống, khoảng cách 12 giờ 1 lần trong ít nhất 2 ngày hoặc ceftriaxon 2g tiêm bắp 1 liều duy nhất hoặc ciprofloxacin 500mg uống 1 liều duy nhất. Chú ý: Ciprofloxacin mặc dù có thể có tác dụng trong phòng ngừa nhưng không có tác dụng trong điều trị nhiễm khuẩn!

Bệnh/Tình trạng	Vi khuẩn có nhiều khả năng gây bệnh nhất	Khuyến cáo điều trị
2. Viêm màng não mắc phải trong bệnh viện	Thường gặp các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh	Có thể bắt đầu trị liệu bằng vancomycin 1g tĩnh mạch, khoảng cách 12 giờ 1 lần (trẻ em 50mg/kg, liều tối đa 2g, khoảng cách 6 giờ 1 lần). Phối hợp với: Cefotaxim 2g tĩnh mạch, khoảng cách 6 giờ 1 lần hoặc ceftriaxon 2g, khoảng cách 12 giờ 1 lần. Hoặc meropenem 1g (trẻ em 40mg/kg tối đa 1g) tĩnh mạch, khoảng cách 8 giờ 1 lần (nên dùng meropenem hơn là imipenem, do nguy cơ động kinh thấp hơn).
3. Áp xe não hoặc áp xe dưới màng cứng	Nhiều vi khuẩn bao gồm <i>Streptococcus milleri</i> , và vi khuẩn kỵ khí. Nhiễm Nocardia và Actinomyces cũng thường xảy ra Sau nhiễm khuẩn tai thì thường là do trực khuẩn Gram - âm đường ruột gây ra. Sau chấn thương hậu phẫu thuật thì có thể là do <i>Staph. aureus</i>	Xét nghiệm vi sinh và làm kháng sinh đồ tìm phổ nhạy cảm của vi khuẩn là rất quan trọng; Điều trị: benzylpenicilin 1,8g (trẻ em 60mg/kg tối đa 1,8g) tĩnh mạch, khoảng cách 4 giờ 1 lần. Phối hợp với metronidazol 500mg (trẻ em 12,5mg/kg, tối đa 500mg) tĩnh mạch, khoảng cách 8 giờ 1 lần Phối hợp với cefotaxim 2g (trẻ em 50mg/kg tối đa 2g) đường tĩnh mạch, khoảng cách 6 giờ 1 lần hoặc ceftriaxon 2g (trẻ em 50mg/kg tối đa 2g) tĩnh mạch, khoảng cách 12 giờ 1 lần. Trong trường hợp áp xe não sau phẫu thuật thần kinh: vancomycin 1g tĩnh mạch, khoảng cách 12 giờ 1 lần (trẻ em 15mg/kg tối đa 500mg tĩnh mạch, khoảng cách 6 giờ 1 lần).
4. Áp xe ngoài màng cứng	<i>Staph. aureus</i>	Áp xe ngoài màng cứng thường do viêm xương tuỷ tại vùng đó. Phẫu thuật cấp là rất quan trọng và điều trị cần được tiến hành ngay trên cơ sở nhuộm Gram và nuôi cấy bệnh phẩm thu được từ ca mổ. Trước phẫu thuật điều trị kinh nghiệm cần được bắt đầu với flucloxacilin/ dicloxacilin 2g (có thể thay bằng oxacilin), trẻ em 50mg/kg tối đa 2g tĩnh mạch, khoảng cách 6 giờ 1 lần. Phối hợp với gentamicin 3 - 5mg/kg tĩnh mạch 1 lần/ngày (trẻ em 7,5mg/kg/ngày tĩnh mạch, chia từ 1 đến 3 lần).
5. Viêm não do Herpes simplex	<i>Herpes simplex virus</i>	Aciclovir 10mg/kg tĩnh mạch, khoảng cách 8 giờ 1 lần, trong 14 ngày
6. Áp xe hoặc viêm não do Toxoplasma	<i>Toxoplasma gondii</i>	Sulphadiazin 1g uống kết hợp với pyrimethamin 25mg, khoảng cách 8 giờ 1 lần. Phối hợp với folinic acid 7,5mg uống hàng ngày. Thời gian điều trị từ 3 đến 6 tuần. Tái phát khá thường gặp nên cần điều trị duy trì với liều 1/2 trên các người bệnh suy giảm miễn dịch. Người bệnh dị ứng với sulfonamid được điều trị với clindamycin uống 600mg, khoảng cách 6 giờ 1 lần.

Bệnh/Tình trạng	Vi khuẩn có nhiều khả năng gây bệnh nhất	Khuyến cáo điều trị
Nhiễm khuẩn mắt		
1. Nhiễm khuẩn mí mắt, viêm mí mắt	<i>Staphylococcus</i> spp.	Flucloxacilin/dicloxacilin 500mg uống, khoảng cách 6 giờ 1 lần (hoặc oxacilin). Nếu viêm mí mắt kèm theo trứng cá đỏ thì điều trị bằng doxycyclin 100mg uống, khoảng cách 12 giờ 1 lần, trong 2 tuần
2. Viêm tuyến lệ	<i>Staphylococcus</i> spp.	Nhiễm khuẩn túi lệ thường kèm theo tắc nghẽn và trong các trường hợp nhẹ có thể điều trị với các thuốc nhỏ mắt có chứa sulfat kẽm 0,25%, phenylephrin 0,12%, 1 hoặc 2 giọt x 3 lần/ ngày. Viêm túi lệ cấp nặng thường do <i>S. aureus</i> hoặc <i>S. pyogenes</i> , và cần điều trị bằng flucloxacilin/ dicloxacilin/ oxacilin 500mg uống, khoảng cách 6 giờ 1 lần
3. Viêm quanh hốc mắt	<i>Streptococcus pneumoniae</i> hoặc <i>Haemophilus influenzae type b (Hib)</i>	Trẻ em dưới 5 tuổi không có chấn thương, nguyên nhân thường gặp nhất là <i>S. pneumoniae</i> hoặc <i>Hib</i> , điều trị với cefotaxim 50mg/kg tối đa 2g tĩnh mạch, khoảng cách 8 giờ 1 lần hoặc ceftriaxon 50mg/kg tối đa 2g tĩnh mạch hàng ngày và amoxicilin + clavulanic acid (Augmentin) 15mg/kg tối đa 500mg uống, khoảng cách 8 giờ 1 lần, ít nhất điều trị 1 tuần cho đến khi khỏi bệnh. Đối với trẻ lớn hơn và người lớn thường do <i>Staphylococci</i> hoặc <i>Streptococcus</i> do đó điều trị thêm flucloxacilin/ oxacilin 500mg đến 2g, khoảng cách 6 giờ 1 lần.
4. Viêm kết mạc	Adenovirus <i>H. influenzae</i> (nhất là ở trẻ em nhỏ), <i>Strep. pneumoniae</i> , <i>Strep. pyogenes</i> , <i>Staph. aureus</i> đôi khi là <i>Neisseria gonorrhoea</i> . <i>Herpes simplex virus</i> nếu là viêm nang kết mạc	Đa số trường hợp do dị ứng hoặc kích thích. Nhiễm Adenovirus tương đối thường gặp. Thường được khuyến cáo điều trị triệu chứng bằng chườm lạnh và các thuốc co mạch tại chỗ như phenylephrine 0,12%. Trường hợp nhẹ nhỏ mắt bằng propamidin 0,1%, 1 – 2 giọt/ lần x 3 – 4 lần/ ngày. Nhiễm khuẩn nặng polymyxin B 5000 UI/ml và neomycin 2,5mg/ml và thuốc nhỏ mắt gramicidin 25microgram/ml, nhỏ mắt 1 - 2 giọt, khoảng cách giờ 1 lần
5. Viêm kết mạc do lậu cầu	<i>N. gonorrhoea</i>	Kháng sinh tại chỗ là không đủ và chú ý <i>Gonococcus</i> kháng penicilin là tương đối thường gặp. Cefotaxim 50mg/kg tĩnh mạch, khoảng cách 8 giờ 1 lần hoặc ceftriaxon 50mg/kg tĩnh mạch hàng ngày, trong 1 tuần. Đồng nhiễm <i>Chlamydia trachomatis</i> thường gặp ở một số vùng, vì thế cần uống thêm erythromycin.

Bệnh/Tình trạng	Vi khuẩn có nhiều khả năng gây bệnh nhất	Khuyến cáo điều trị
6. Bệnh mắt hột	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Nhiễm khuẩn cấp và viêm kết mạc tái phát có thể dẫn đến mù. Trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 6 kg dùng erythromycin 10mg/kg uống, cách 6 giờ 1 lần, trong 3 tuần. Người lớn và trẻ em trên 6 kg dùng azithromycin 1g (trẻ em 20mg/kg cho đến 1g) uống, 1 liều duy nhất
7. Vết thương mắt	Nhiều vi khuẩn	Vancomycin 1g (trẻ em; 15mg/kg tối đa 1g) tĩnh mạch. Phối hợp với ciprofloxacin 750mg (trẻ em 15mg/kg tối đa 750mg đường uống). Có thể cho 1 liều duy nhất gentamicin 3 - 5mg/kg (cho mọi lứa tuổi) <i>phối hợp với</i> cefotaxim 1g (trẻ em 50mg/kg cho đến 1g), <i>hoặc</i> ceftriaxon 1g (trẻ em 50mg/kg cho đến 1g), đường tĩnh mạch.
8. Viêm võng mạc do Cytomegalo virus		Thường thấy trên các người bệnh AIDS, người bệnh ung thư, người bệnh giảm miễn dịch do nguyên nhân khác. Điều trị bằng ganciclovir 5mg/kg cho mọi lứa tuổi, khoảng cách 12 giờ 1 lần tiêm tĩnh mạch trong 2 - 3 tuần
9. Herpes zoster mắt (zona mắt)		Aciclovir 800mg (trẻ em 20mg/kg tối đa 800mg) uống 5 lần hàng ngày, khoảng cách 4 giờ 1 lần, trong ít nhất 10 ngày. <i>Hoặc</i> famciclovir 250mg hoặc valaciclovir 1g uống, khoảng cách 8 giờ 1 lần, trong 10 ngày <i>Hoặc</i> aciclovir 10mg/kg (cho mọi lứa tuổi) tĩnh mạch, khoảng cách 8 giờ 1 lần, trong 10 ngày.

PHỤ LỤC 4

LIỀU DÙNG CỦA MỘT SỐ KHÁNG SINH

Tên thuốc	Dạng thuốc	Liều dùng	
		Cho người lớn	Cho trẻ em
Nhóm aminoglycosid			
Amikacin sulfat	Thuốc tiêm 250mg	TB, truyền TM 15 - 20mg/kg/ngày. Dùng 1 lần/ngày	- < 1 tuần tuổi 12 - 15mg/kg, 36/ 48 giờ 1lần - > 1 tuần tuổi 12mg/kg/ngày - Trẻ em: liều như người lớn
Gentamicin sulfat	Thuốc tiêm 40mg; 80mg	- TB, truyền TM chậm 30 – 60 phút, pha loãng với natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%, 6 mg/kg/ngày dùng 1 lần duy nhất. - Nhiễm khuẩn nhẹ hơn có thể dùng 3 - 5mg/kg/ngày, dùng 1 lần duy nhất	- < 1 tuần tuổi 4 - 5mg/kg, 36/ 48 giờ/ lần - > 1 tuần tuổi 4mg/kg/ngày - Trẻ em liều như người lớn
Nelitimicin	Thuốc tiêm 100mg	TB, truyền TM 3 - 6,5 mg/kg/ngày, chia 3 lần hoặc 1 lần duy nhất	Như liều gentamicin
Tobramycin	Thuốc tiêm 80mg	- TB, truyền TM 5 - 6mg/kg/ngày, chia 3 lần hoặc 1 lần duy nhất. - Nhiễm khuẩn nhẹ hơn có thể dùng 3 - 5mg/kg/ngày chia 3 lần hoặc 1 lần duy nhất	Như liều gentamicin
Nhóm penicilin			
Penicilin G	Thuốc tiêm 5 triệu UI; 10 triệu UI; 20 triệu UI	TM 1 - 5 triệu UI, cứ 4 - 6 giờ tiêm thuốc 1 lần.	- Sơ sinh 25.000 - 50.000 UI/kg, 6 - 12 giờ/lần - > 1 tháng 100.000 - 300 000 UI/kg/ngày, chia 4 - 6 lần
Penicilin V	- Viên 125mg; 250mg; 500 mg - Hỗn dịch 25mg/ml; 50mg/ml	Uống 250 - 500mg, 6 giờ/lần	Uống 15 - 50mg/kg/ngày, chia 3-4 lần
Cloxacilin	- Viên 250mg; 500mg - Hỗn dịch 25mg/ml	Uống 250 - 500mg , 6 giờ/lần	- Trẻ < 20kg: 50 - 100mg/kg/ngày, chia 4 lần - Trẻ > 20 kg như liều người lớn

Tên thuốc	Dạng thuốc	Liều dùng	
		Cho người lớn	Cho trẻ em
Methicilin	Thuốc tiêm 1g; 4g; 6g; 10g	TM 100 - 200mg/kg/ngày, chia 4 - 6 lần	- < 2 tuần tuổi 25mg/kg; 8 - 12 giờ/lần - > 2 tuần - 1 tháng 25mg/kg, 6 giờ/lần - Trẻ em liều như người lớn
Oxacilin	- Viên 250mg; 500mg - Hỗn dịch 50mg/ml - Thuốc tiêm 0,5g; 1g	- TM 50 - 200mg/kg/ngày chia 4 - 6 lần - Uống 250mg - 500mg 6 giờ/lần	Như liều methicilin
Amoxicilin	- Viên 250 - 500mg - Hỗn dịch 25 - 50mg/ml	Uống 250 - 500mg x 3 lần, tối đa 6 g/ngày	Uống 20 - 40mg/kg/ngày, chia 3 lần
Ampicilin	Thuốc tiêm 1g	TB hoặc TM 100 - 200mg/kg/ngày, chia 4 - 6 lần	- Tĩnh mạch (Trẻ > 20kg) 100 - 400mg/kg/ngày, chia 4 - 6 lần
Ampicilin + sulbactam (Unasyn)	Thuốc tiêm 1,5g (1g ampicilin + 0,5g sulbactam)	TB hoặc TM 1,5 - 3g 6 - 8 giờ/lần	- Cho trẻ < 12 tuổi, tính an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được xác định
Amoxicilin + acid clavulanic (Augmentin)	- Viên 250mg amoxicilin + 125mg clavulanat - Viên 500mg amoxicilin + 125mg clavulanat	Uống 3 lần/ ngày Uống 2 lần/ ngày	Uống 20 - 40mg/kg/ngày, (tính amoxicilin) chia 3 lần
Piperacilin + tazobactam	Thuốc tiêm 4g; 5g	TM 4g; 5g khoảng cách 6 giờ/lần trong nhiễm khuẩn do <i>P. aeruginosa</i>	Hiệu quả và độ an toàn của thuốc chưa được xác định cho trẻ em
Nhóm cephalosporin			
Thế hệ 1			
Cefadroxil	- Viên 500mg - Hỗn dịch 25mg/ml; 50mg/ml; 100mg/ml	Uống 500mg - 1g 12 - 24 giờ/lần	Uống 30mg/kg/ngày, chia 1 - 2 lần
Cefazolin	Thuốc tiêm 250mg; 500mg; 1g; 2g	- TB hoặc TM 250mg - 1g, 6 - 12 giờ/lần - Dự phòng phẫu thuật 1g; 30 - 60 phút trước mổ	- < 1tháng tuổi TB hoặc TM 25mg/kg 8 - 12 giờ/lần - > 1 tháng tuổi 50 - 100mg/kg/ngày, chia 3 lần

Tên thuốc	Dạng thuốc	Liều dùng	
		Cho người lớn	Cho trẻ em
Cephalexin	- Viên 250mg; 500mg - Hỗn dịch 25 - 50mg/ml	Uống 250mg - 1g 6 giờ/lần	Uống 25 - 50mg/kg/ngày, chia 4 lần
Thế hệ 2			
Cefaclor	- Viên 250mg; 500mg - Hỗn dịch 25mg/ml; 50mg/ml; 75mg/ml	Uống 250mg - 1g 6 - 8 giờ/lần	Uống 40mg/kg/ngày chia 3 lần
Cefuroxim	Thuốc tiêm 750 mg; 1g; 5g	TB hoặc TM 750mg - 1g, 6 - 8 giờ/lần	- Sơ sinh TB hoặc TM 10 - 25mg/kg; 12 giờ/lần - Trẻ em 50 - 100mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần
Cefuroxim axetil	- Viên 125mg; 250mg; 500mg - Hỗn dịch 25mg/ml	Uống 125mg - 250mg 2 lần/ngày	Uống 15 - 40mg/kg/ngày, chia 2 lần
Cefamandol	Thuốc tiêm 500mg; 1g; 2g	TB hoặc TM 500mg - 1g, 4 - 8 giờ/lần	TB hoặc TM 50 - 150mg/kg/ngày, chia 4 - 6 lần
Thế hệ 3			
Cefoperazon	Thuốc tiêm 1g; 2g	TB hoặc TM 2 - 8g/ngày, chia 2 - 4 lần	- Sơ sinh 50mg/kg 12 giờ/lần - Trẻ em 50 - 75mg/kg, 8 - 12 giờ/lần
Cefotaxim	Thuốc tiêm 1g; 2g	TB hoặc TM 1g - 2g 8 - 12 giờ/lần	- < 1 tuần tuổi 50mg/kg, 12 giờ/lần - 1 - 4 tuần tuổi 50mg/kg, 8 giờ/lần - > 4 tuần 50 - 200mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần
Ceftazidim	Thuốc tiêm 500mg; 1g; 2g	TB hoặc TM 500mg - 2g, 8 - 12 giờ/ lần	- * < 1 tháng: 30 mg/kg 8 - 12 giờ/ lần - * > 1 tháng: 30 - 50mg/kg, 8 - 12 giờ/lần
Ceftriaxon	Thuốc tiêm 250mg; 500mg; 1g; 2g	TB hoặc TM 500mg - 2g/ 1lần/ngày	TB hoặc TM 50 - 100mg/kg chia 2 lần
Thế hệ 4			
Cefepim	Thuốc tiêm 500mg;	TB hoặc TM 500mg - 2g; 12 giờ/lần	Tính hiệu quả và an toàn cho trẻ dưới 12 tuổi chưa

Tên thuốc	Dạng thuốc	Liều dùng	
		Cho người lớn	Cho trẻ em
	1g ; 2g		được xác định

Tên thuốc	Dạng thuốc	Liều dùng	
		Cho người lớn	Cho trẻ em
Nhóm quinolon			
Ciprofloxacin	- Viên 250mg; 500mg; 750mg - Thuốc tiêm 200mg; 400mg	- Uống 250 - 750mg; 12 giờ/lần - TM 200 - 400mg; 12 giờ/lần	
Norfloxacin	- Viên 400mg	- Uống 200 - 400mg; 12 giờ/ lần	
Ofloxacin	- Viên 200mg; 300mg; 400mg - Thuốc tiêm 200mg; 400mg	- Uống hoặc TM 200 - 400mg, 12 giờ/lần	
Lomefloxacin	- Viên 400mg	Uống 400mg/ngày	
Levofloxacin	- Viên 250mg; 500mg - Thuốc tiêm 25mg/ml	Uống hoặc TM 250mg - 500mg/ 24 giờ	
Nhóm tetracyclin			
Doxycyclin	Viên 100 mg	Uống 100mg 12 giờ/lần cho 2 liều đầu, sau đó 50 - 100mg/ngày, chia 1 - 2 lần	
Tetracyclin	Viên 100mg; 250mg; 500mg	Uống 1 - 2g/ngày, chia 2 - 4 lần	
Nhóm macrolid			
Azithromycin	- Viên 250mg; 600mg - Hỗn dịch 20 mg/ml; 40mg/ml - Thuốc tiêm 500mg	- Liều đầu 500mg sau đó 250mg/ngày trong 4 ngày - TM 500mg/ngày	- Viêm tai giữa hoặc viêm phổi uống 1 lần ngày đầu 10mg/kg, sau đó 5mg/kg, trong 4 ngày - Viêm hầu họng 12mg/kg, uống trong 5 ngày
Clarithromycin	- Viên 250mg; 500mg - Hỗn dịch 25 - 50mg/ml	Uống 250mg - 500mg 2 lần/ngày	- Viêm phổi 15mg/kg, 12 giờ/lần trong 10 ngày - Cho các nhiễm khuẩn khác 7,5mg x 2 lần/ngày
Erythromycin base	Viên 250mg; 500mg	Uống 1g/ngày, chia 4 lần Tối đa 4g/ngày	30 - 50mg/kg/ngày, chia 4 lần. Có thể tăng liều gấp đôi trong các nhiễm khuẩn nặng
Erythromycin gluceptat	Thuốc chỉ tiêm TM 1g	TM 15 - 20mg/kg/ngày chia 3 - 4 lần. Tối đa	TM như liều người lớn chia 2 - 4 lần. Có thể gấp đôi

Tên thuốc	Dạng thuốc	Liều dùng	
		Cho người lớn	Cho trẻ em
		4g/ngày	liều nếu nhiễm khuẩn nặng

PHỤ LỤC 5

TƯƠNG TÁC CỦA MỘT SỐ KHÁNG SINH THƯỜNG DÙNG

HƯỚNG DẪN TRA CỨU:

Cần tra tương tác của một kháng sinh nào đó ta tìm tên thuốc tại các số thứ tự, phần chữ đậm. Các gạch đầu dòng phía dưới là tương tác của kháng sinh phía trên với thuốc, sau hai chấm (:) là hậu quả của tương tác.

Ví dụ: Tra tương tác của amoxicilin với các thuốc ta tìm **amoxicilin** sau đó tìm các thuốc có tương tác tại các gạch đầu dòng phía dưới, ví dụ với **allopurinol**: **Tăng nguy cơ bị ngứa** có nghĩa là **khi dùng đồng thời amoxicilin với allopurinol có tương tác và hậu quả là tăng nguy cơ ngứa**.

(Dấu * trước một tên thuốc là biểu thị cho những tương tác nên tránh hoặc khi bắt buộc phải phối hợp cần theo dõi chặt chẽ)

1. Amoxicilin

- Allopurinol: Tăng nguy cơ bị ngứa
- Thuốc tránh thai đường uống: Có thể có nguy cơ giảm tác dụng của thuốc tránh thai
- Methotrexat: Giảm thải trừ methotrexat (tăng nguy cơ gây độc tính)
- Warfarin: Các nghiên cứu không chứng minh được tương tác này nhưng kinh nghiệm cho thấy tác dụng chống đông có ảnh hưởng khi dùng đồng thời với amoxicilin
- Amoxicilin + clavulanic acid: xem amoxicilin

2. Ampicilin

- Allopurinol: Tăng nguy cơ bị ngứa
- Thuốc tránh thai đường uống: Có thể có nguy cơ giảm tác dụng của thuốc tránh thai
- Methotrexat: Giảm thải trừ methotrexat (nguy cơ tăng độc tính).
- Warfarin: Các nghiên cứu không chứng minh được tương tác này nhưng kinh nghiệm cho thấy tác dụng chống đông có ảnh hưởng khi dùng đồng thời với ampicilin.

3. Benzathin benzylpenicilin: xem benzylpenicilin

4. Benzylpenicilin

- Methotrexat: Giảm thải trừ methotrexat (tăng nguy cơ gây độc tính)

5. Ceftazidim

- Thuốc tránh thai dạng uống: Có thể giảm tác dụng của thuốc tránh thai
- Furosemid: Độc tính trên thận của ceftazidim có thể tăng
- Warfarin: Có thể ảnh hưởng tới tác dụng chống đông

6. Ceftriaxon

- Thuốc tránh thai dạng uống: Có thể ảnh hưởng tới tác dụng tránh thai
- Furosemid: Độc tính trên thận của ceftriaxon có thể tăng
- * Warfarin: Có thể ảnh hưởng tới tác dụng chống đông

7. Cloramphenicol

- * Ciclosporin: Nồng độ trong huyết tương của ciclosporin có thể tăng
- * Glibenclamid: Tăng tác dụng của glibenclamid
- * Phenobarbital: Chuyển hoá của cloramphenicol tăng (giảm nồng độ cloramphenicol).
- * Phenytoin: Nồng độ phenytoin trong huyết tương tăng (nguy cơ ngộ độc)
- Rifampicin: Tăng chuyển hoá cloramphenicol (giảm nồng độ cloramphenicol trong huyết tương)
- * Warfarin: Tăng tác dụng chống đông

8. Ciprofloxacin

- Antacid (aluminium hydroxid; magnesi hydroxid): Giảm hấp thu ciprofloxacin.
- * Ciclosporin: Tăng nguy cơ độc thận
- Muối sắt: Muối sắt dùng đường uống làm giảm hấp thu ciprofloxacin
- * Ibuprofen: Có thể tăng nguy cơ gây co giật
- Phenytoin: Nồng độ trong huyết tương của phenytoin có thể thay đổi
- * Theophyllin: Tăng nồng độ theophyllin trong huyết thanh và tăng nguy cơ gây co giật
- * Warfarin: Tăng tác dụng chống đông

9. Doxycyclin

- Antacid (aluminium hydroxid; magnesi hydroxid): Giảm hấp thu doxycyclin
- Carbamazepin: Tăng chuyển hoá doxycyclin (giảm tác dụng của doxycyclin)
- * Ciclosporin: Có thể tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương
- * Thuốc tránh thai dạng uống: Có thể giảm tác dụng tránh thai
- Muối sắt: Giảm hấp thu muối sắt, giảm hấp thu doxycyclin.
- * Phenobarbital: Tăng chuyển hoá doxycyclin (giảm nồng độ doxycyclin trong huyết tương).

- Phenytoin: Tăng chuyển hoá doxycyclin (giảm nồng độ doxycyclin trong huyết tương)
- Rifampicin: Nồng độ trong huyết tương của doxycyclin có thể giảm
- * Warfarin: Có thể tăng tác dụng chống đông

10. Erythromycin

- Astemisol: Erythromycin ức chế chuyển hóa astemisol, tăng nguy cơ gây xoắn đỉnh
- * Carbamazepin: Tăng nồng độ carbamazepin trong huyết tương
- * Ciclosporin: Tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương do ức chế chuyển hoá.
- Cimetidin: Tăng nồng độ erythromycin trong huyết tương (tăng độc tính)
- Dexamethason: Erythromycin có thể ức chế chuyển hoá dexamethason
- Digoxin: Tăng tác dụng của digoxin
- * Ergotamin: Nguy cơ ngộ độc nấm cựa gà (tăng tác dụng co mạch gây thiếu máu chi). Tránh phối hợp.
- Fludrocortison: Erythromycin có thể ức chế chuyển hoá fludrocortison
- Hydrocortison: Erythromycin có thể ức chế chuyển hoá hydrocortison
- Prednisolon: Erythromycin có thể ức chế chuyển hoá prednisolon
- Ritonavir: Nồng độ erythromycin có thể tăng do ritonavir
- * Theophyllin: ức chế chuyển hoá theophyllin (tăng nồng độ theophyllin). Với erythromycin đường uống thì nồng độ erythromycin trong huyết tương giảm
- * Warfarin: Có thể tăng tác dụng chống đông

11. Gentamicin

- * Alcuronium: Tăng tác dụng giãn cơ
- Amphotericin: Tăng nguy cơ độc thận
- * Ciclosporin: Tăng nguy cơ độc thận
- * Furosemid: Tăng nguy cơ độc cho trên thính giác
- * Neostigmin: Đối kháng tác dụng neostigmin.
- * Suxamethonium: Tăng tác dụng giãn cơ
- Vancomycin: Tăng nguy cơ độc trên tai và thận

12. Isoniazid

- Antacid (aluminium hydroxid; magnesi hydroxid): giảm hấp thu isoniazid
- * Carbamazepin: Tăng nồng độ huyết tương carbamazepin, độc tính isoniazid trên gan có thể tăng
- Diazepam: Chuyển hoá diazepam bị ức chế
- Halothan: Tăng nguy cơ tiềm tàng của isoniazid gây độc gan

- Ketamin: Tăng nguy cơ tiềm tàng của isoniazid gây độc gan
- * Phenytoin: ức chế chuyển hoá phenytoin (tăng tác dụng phenytoin)
- Theophyllin: Nồng độ theophyllin có thể tăng
- Thiopental: Tăng nguy cơ tiềm tàng của isoniazid gây độc gan

13. Metronidazol

- Rượu: Gây hội chứng sợ rượu
- Cimetidin: ức chế chuyển hoá metronidazol nên làm tăng nồng độ metronidazol trong huyết tương
- Fluorouracil: Chuyển hoá fluorouracil bị ức chế (tăng độc tính)
- Phenobarbital: Chuyển hoá metronidazol tăng (giảm nồng độ metronidazol trong máu).
- * Phenytoin: Chuyển hoá phenytoin bị ức chế (tăng nồng độ phenytoin trong máu).
- * Warfarin: Có thể tăng tác dụng chống đông

14. Minocyclin

- Thuốc kháng acid (aluminium hydroxid; magnesi hydroxid): Giảm hấp thu minocyclin
- * Thuốc tránh thai dạng uống: Tác dụng tránh thai có thể giảm
- Muối sắt: Luôn giảm hấp thu minocyclin và muối sắt
- * Warfarin: Có thể tăng tác dụng chống đông

15. Nalidixic acid

- * Ciclosporin: Tăng nguy cơ độc thận
- * Ibuprofen: Có thể tăng nguy cơ bị co giật
- * Theophyllin: Có thể tăng nguy cơ bị co giật
- * Warfarin: Có thể tăng tác dụng chống đông

16. Ofloxacin

- Antacid (aluminium hydroxid; magnesi hydroxid): Giảm hấp thu ofloxacin
- * Ciclosporin: Tăng nguy cơ độc thận
- Muối sắt: Muối sắt làm giảm hấp thu ofloxacin
- * Ibuprofen: Có thể tăng nguy cơ bị co giật
- * Theophyllin: Có thể tăng nguy cơ bị co giật
- * Warfarin: Tăng tác dụng chống đông

17. Phenoxymethylpenicilin

Methotrexat: Giảm thải trừ methotrexat (tăng độc tính)

18. Rifampicin

- Amitriptylin: Nồng độ amitriptylin có thể giảm (giảm tác dụng chống trầm cảm)
- Antacid (aluminium hydroxid; magnesi hydroxid): Giảm hấp thu rifampicin
- * Azathioprin: Có thể xảy ra thải ghép
- Cloramphenicol: Tăng chuyển hoá cloramphenicol (giảm nồng độ cloramphenicol trong máu).
- * Ciclosporin: Tăng chuyển hoá ciclosporin nên làm giảm nồng độ ciclosporin trong huyết tương
- Cimetidin: Tăng chuyển hoá cimetidin (giảm nồng độ cimetidin trong huyết tương)
- * Thuốc tránh thai đường uống: Tăng chuyển hoá thuốc tránh thai nên làm giảm tác dụng tránh thai.
- * Dexamethason: Tăng chuyển hoá dexamethason (giảm tác dụng)
- Diazepam: Tăng chuyển hoá diazepam (giảm nồng độ trong máu)
- Doxycyclin: Nồng độ doxycyclin có thể giảm
- * Fluconazol: Tăng chuyển hoá fluconazol (giảm nồng độ trong máu)
- * Fludrocortison: Tăng chuyển hoá fludrocortison (giảm tác dụng)
- * Glibenclamid: Có thể tăng chuyển hoá (giảm tác dụng của glibenclamid)
- * Haloperidol: Tăng chuyển hoá haloperidol (giảm nồng độ haloperidol trong máu)
- * Hydrocortison: Tăng chuyển hoá hydrocortison (giảm tác dụng)
- * Indinavir: Rifampicin làm tăng chuyển hoá indinavir (nồng độ trong indinavir trong máu giảm rõ rệt tránh phối hợp)
- Levothyroxin: Tăng chuyển hoá levothyroxin (có thể cần tăng liều levothyroxin trong giảm năng tuyến giáp)
- * Lopinavir: Giảm nồng độ lopinavir, tránh phối hợp
- * Medroxyprogesteron: Tăng chuyển hoá medroxyprogesteron (giảm tác dụng tránh thai)
- * Nelfinavir: Nồng độ nelfinavir giảm rõ rệt tránh phối hợp
- * Nifedipin: Tăng chuyển hoá nifedipin (giảm nồng độ trong máu)
- * Phenytoin: Tăng chuyển hoá phenytoin (giảm nồng độ trong máu)
- * Prednisolon: Tăng chuyển hoá prednisolon (giảm tác dụng)
- Propranolol: Tăng chuyển hoá propranolol, làm giảm nồng độ trong máu rõ
- * Quinidin: Tăng chuyển hoá quinidin (giảm nồng độ trong máu)
- * Saquinavir: Tăng chuyển hoá saquinavir (giảm nồng độ trong máu, tránh phối hợp)
- Theophyllin: Tăng chuyển hoá theophyllin (giảm nồng độ theophyllin trong máu)
- * Verapamil: Tăng chuyển hoá verapamil (giảm nồng độ trong máu rõ rệt)
- * Warfarin: Tăng chuyển hoá warfarin (giảm tác dụng chống đông)

19. Streptomycin

- *Alcuronium: Tăng tác dụng giãn cơ
- Amphotericin: Tăng độc tính trên thận
- * Cyclosporin: Tăng độc tính trên thận
- * Cisplatin: Tăng độc tính trên thận và có thể cả trên thính giác
- * Furosemid: Tăng độc tính trên tai
- * Neostigmin: Đối kháng tác dụng của neostigmin
- * Pyridostigmin: Đối kháng tác dụng pyridostigmin
- * Suxamethonium: Tăng tác dụng giãn cơ
- Vancomycin: Tăng độc tính trên thận và trên thính giác
- * Vecuronium: Tăng tác dụng giãn cơ

20. Sulfamethoxazol + trimethoprim

- * Azathioprin: Tăng độc tính trên máu
- * Cyclosporin: Tăng độc tính trên thận; nồng độ cyclosporin trong máu có thể giảm bởi trimethoprim dùng đường tiêm
- Digoxin: Nồng độ digoxin trong máu có thể tăng
- * Glibenclamid: Tăng tác dụng của glibenclamid
- Lamivudin: Tăng nồng độ trong máu của lamivudin (tránh phối hợp với sulfamethoxazol + trimethoprim liều cao)
- * Mercaptopurin: Tăng độc tính trên máu
- * Methotrexat: Hiệu ứng chống folat tăng, nguy cơ tăng độc tính của methotrexat
- * Phenytoin: Hiệu ứng chống folat tăng, nồng độ phenytoin trong huyết tương tăng.
- Procainamid: Tăng nồng độ procainamid
- * Sulfadoxin + pyrimethamin: Hiệu ứng chống folat tăng
- Thiopental: Tăng tác dụng của thiopental
- * Warfarin: Tăng tác dụng chống đông

21. Vancomycin

- * Furosemid: Tăng độc tính trên thính giác
- Gentamicin: Tăng độc tính trên thính giác và thận
- Streptomycin: Tăng độc tính trên tai và thận.

22. Không dùng kết hợp các thuốc có tương tác tăng độc tính

- Các thuốc nhóm aminoglycosid (gentamicin, amikacin, kanamycin) dùng cùng với furosemid gây độc thính giác
- Verapamil dùng cùng với digitalis gây rối loạn nhịp tim

- Magnesi sulfat dùng cùng với các aminoglycosid gây tác nghẽn thần kinh cơ (Neuromuscular Block)
- Cimetidin dùng cùng với các thuốc chuyển hoá (warfarin, diazepam, lidocain, thuốc chẹn beta) gây kìm hãm chuyển hoá của thuốc.

PHỤ LỤC 6

MỘT SỐ NHẬN XÉT VỀ SỬ DỤNG THUỐC TRONG BỆNH VIỆN

1. Khuyến cáo về lạm dụng glucocorticoid, lạm dụng kháng sinh điều trị virus

Một số bác sĩ luôn sử dụng depersolon khi truyền dịch. Việc lạm dụng glucocorticoid để chống lại tỷ lệ choáng phản vệ trong phạm vi 1/50.000 là bất hợp lý và không an toàn. Thường xuyên điều trị glucocorticoid sẽ tạo nên một yếu tố nguy cơ ở những bệnh lao trong thời kỳ ủ bệnh và những nhiễm trùng tiềm tàng sẽ bột phát và nguy cơ lan truyền toàn thân.

Trong các nghiên cứu dịch tễ học quốc tế, đã chỉ ra khi bệnh nhân được điều trị penicilin tỷ lệ xảy ra một số loại phản ứng có hại là 1 - 10%. Khi dùng kháng sinh phổ rộng đường uống thông thường hay gặp nhất là những phản ứng dạ dày - ruột. Phản ứng đó là do kháng sinh tiêu diệt những vi khuẩn đường ruột bình thường. Điều đó giống như các dạng phản ứng có hại của thuốc đối với da, đặc biệt sau khi sử dụng ampicilin hoặc amoxicilin với những bệnh nhân nhiễm virus (đây là sử dụng không hợp lý). Hiện nay có tình trạng lạm dụng ampicilin và amoxicilin điều trị đau họng gây nên xuất hiện những phản ứng da (trong trường hợp này) với tỷ lệ rất cao (ở đây nếu có xuất hiện phản ứng da thì đó không phải là dị ứng, mà là các biểu hiện của các triệu chứng phụ). Việc sử dụng glucocorticoid để điều trị tình trạng có phản ứng da này là không cần thiết, nên thay thế bằng penicilin V. Penicilin V cho phép điều trị một nhóm lớn bệnh nhân khá an toàn, không có nguy cơ gây phát ban ở da, thậm chí tốt cả khi điều trị trong những trường hợp chẩn đoán chưa rõ.

2. Khuyến cáo về sử dụng methionin

Methionin gây bệnh thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ và thiếu acid folic cấp. Nguy cơ gây ra những tác dụng có hại này là do bệnh gan làm trầm trọng hơn. Những tác dụng có hại cấp và mạn do sử dụng quá liều methionin đã được chứng minh bằng tư liệu. Một nhóm bệnh nhân được điều trị với thuốc bổ sung là methionin trong tình trạng nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hoá nhưng với liều methionin sinh lý rất có khả năng gây ra thiếu acid folic cấp (Wardrop CAJ et al. Thiếu folat cấp tính cùng với tình trạng nuôi dưỡng đường tĩnh mạch với amino acid - sorbitol - ethanol: dùng acid folic đường tĩnh mạch để phòng bệnh. Br. J. Haematol. 1977; 33: 521 - 525 và Tennant GB. Tiêm amino acid làm giảm folat huyết thanh sau khi cắt bỏ túi mật Scand J. Haematol 1981; 27: 333 - 337). Ở những bệnh nhân này, methionin, amino acid gây ra thiếu hụt acid folic trong huyết thanh trầm trọng và nguy hiểm trên lâm sàng (Connor H. et al. Methionin đường uống gây ra thiếu hụt acid folic huyết thanh: sự liên quan của nó đối với tình trạng nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hoá. Nghiên cứu sinh J. 1978; 54: 318 - 322).

Đối với việc dùng methionin ở những bệnh gan như xơ gan, sự thiếu hụt acid folic đáng kể trên lâm sàng luôn luôn được thấy rõ, ví dụ ở những bệnh nhân xơ gan do uống rượu. Tình trạng này là do giảm chức năng chuyển hoá của gan và giảm chu trình acid folic gan - ruột (Halsted C. H. thiếu hụt folate ở người nghiện rượu. Am. J. Clin. Nutr. 1980; 33: 2736 - 2714). Dùng methionin cho những bệnh nhân như vậy càng làm giảm acid

folic, trên cả tình trạng thiếu hụt acid folic hiện tại. Các bệnh gan khác cũng làm giảm sự chuyển hoá của gan đối với acid folic. Dùng methionin theo kinh nghiệm, hàng ngày, bữa bái cho những người bệnh gan là cực kỳ không an toàn và không hợp lý, làm tăng nguy cơ thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ nghiêm trọng. Dùng quá liều methionin cũng có nguy cơ gây ra xu hướng tăng huyết khối trầm trọng. Những bệnh nhân bị tắc động mạch não hoặc ngoại biên thường có lượng homocystein máu quá mức. Trong một số trường hợp, người bệnh có thể có homocystein nồng độ cao, không điển hình sau khi dùng liều test methionin chuẩn. Ở một số bệnh nhân, tình trạng này có thể do thiếu hụt enzym, dẫn tới không có khả năng để methyl hoá homocystein trở thành methionin. Những bệnh nhân này có thể xuất hiện homocystein niệu. Tình trạng tương tự có thể do quá liều methionin gây ra. Một bệnh khác dẫn tới homocystein niệu là do giảm enzym tổng hợp beta glutathion/ cystathion, dẫn tới chậm phát triển tinh thần, loãng xương và nguy cơ cao bị tắc mạch huyết khối, kết quả cuối cùng là homocystein máu tăng cao. Sự thiếu hụt enzym này dẫn đến mất khả năng của homocystein phản ứng với serin (serin rất cần thiết cho tổng hợp cystathion thành cystein). Ở trạng thái này, 50% bệnh nhân được điều trị với vitamin B6 liều cao có kết quả.

Xu hướng huyết khối tăng cao đáng kể trên lâm sàng có liên quan tới mức độ homocystin cao trong huyết tương (sản phẩm oxy hoá disulfua được hình thành từ 2 phân tử homocystein). Yếu tố nguy cơ này là một lý do quan trọng để tránh dùng methionin cũng như là nguy cơ gây ra thiếu hụt acid folic cấp tính, đây là một lý do quan trọng để không dùng methionin kéo dài hơn, nhưng dùng acetylcystein để thay thế đối với những bệnh nhân ngộ độc paracetamol. Theo dõi các biểu hiện tim mạch do tăng homocystein trong máu gồm có nhồi máu não, tắc mạch vành, nhồi máu cơ tim, nhồi máu phổi, nhồi máu thận, viêm tắc tĩnh mạch huyết khối với tắc mạch phổi... Để điều trị, dùng liều hạn chế chuẩn xác của methionin; vitamin B6 có tác dụng làm giảm methionin do tăng methyl hoá methionin.

Dẫn chứng bằng tư liệu về nguy cơ của methionin đối với bệnh gan

Methionin là amino acid có nguy cơ gây bệnh não ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan đã được chứng minh bằng tư liệu. Vai trò điều trị của methionin chỉ là thay thế acetylcystein trong điều trị ngộ độc paracetamol cấp tính. Sau đó methionin phản ứng liên kết với chất chuyển hoá của paracetamol (Martindale, dược thư đặc biệt, 1996; ấn bản lần thứ 31, Goodman và Dilman, 1996, Young, Koda - Kimble, ứng dụng điều trị, 1996, đánh giá sử dụng thuốc - xuất bản hàng năm 1995). Sự rối loạn chuyển hoá acid folic cũng như vitamin B12 dẫn tới ức chế methyltransferase 5-methyl - tetrahydrofolate (Kano Y, Sakamoto S, Sakuraya K, Kubota T, Hida K, Suda K, Takaku F: Tác dụng của oxit nitơ đối với tế bào tuỷ xương và tác dụng hiệp đồng của nó với methionin và methotrexat đối với suy giảm nhóm chức folat. Cancer Res 1981; 41: 4698 - 4701, và Deacon R, Lumb M, Derry J, Chanavin I, Barbara M, Halsey M, Nunn J: Khử hoạt tính của methionin bằng oxit nitơ. Eur J Biochem 1980; 104: 419 - 422).

Câu hỏi chính là nguy cơ của amino acid có sylfohydriyl ở những bệnh nhân bệnh gan, xơ gan, viêm gan, suy giảm chức năng gan. Prescott đã chỉ ra rõ ràng là một người không dùng liều ban đầu methionin muộn hơn 15 giờ sau khi nhiễm độc paracetamol (Prescott LF: quá liều paracetamol. Nghiên cứu dược lý và quản lý về lâm sàng. Các thuốc 1983; 25: 290 - 314).

Theo như hướng dẫn chung, mọi người phải luôn cân nhắc đến bệnh ở gan ảnh hưởng đến khả năng chuyển hoá của gan đối với protein và amino acid. Cẩm nang nhi khoa (Nelson, sách giáo khoa về nhi khoa, WB Saunders Co, Philadelphia 1979, ấn bản lần thứ 11, trang 1125) đã khuyến cáo rằng, đối với những bệnh nhân suy giảm chức năng gan cấp tính và có nguy cơ đối với bệnh não, dùng liều protein dưới 1g protein/kg cân nặng/ngày. Đối với người lớn, có biểu hiện hôn mê gan rõ ràng, liều protein nên giảm dưới 30 - 40 g/ngày. (Nguyên tắc của nội khoa, 1980, ấn bản lần thứ 9).

3. Khuyến cáo về sử dụng vitamin C

Sử dụng vitamin C liều cao, trong thời gian dài có thể gây nên một số tác hại đối với cơ thể:

1. Bệnh thận do oxalat;
2. Bệnh sỏi thận (sỏi urat và oxalat);
3. Bệnh hen dị ứng (giống như khi dùng aspirin). Nếu bệnh nhân khó thở, viêm phế quản, toan hô hấp, dùng vitamin C làm tình trạng toan hô hấp trầm trọng hơn;
4. Loạn nhịp dẫn tới suy tâm thu;
5. Tăng chuyển hoá đường, ảnh hưởng xấu đến bệnh nhân đái tháo đường;
6. Trong mỗi viên vitamin C 1g thường chứa 15mg NaHCO_3 . Vì vậy phải thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy tim;
7. Thiếu máu toan huyết;
8. Thiếu máu ác tính do vitamin C làm ngừng hấp thu vitamin B12;
9. Vô sinh ở nam giới;
10. Hội chứng Scorbut do thiếu vitamin C;
11. Chảy máu ở bệnh nhân ung thư;
12. Tăng hấp thu sắt, gây nguy hiểm cho trẻ em. Tăng nồng độ sắt còn tạo nên nhiều gốc tự do làm tăng nguy cơ gây ung thư;
13. Methemoglobin;
14. Vitamin C không có tác dụng tăng sức đề kháng trong các bệnh nhiễm khuẩn.

PHỤ LỤC 7

NHỮNG THUỐC NÊN TRÁNH HOẶC THẬN TRỌNG KHI DÙNG Ở NGƯỜI SUY GIẢM CHỨC NĂNG THẬN

Tên thuốc	Mức độ suy thận	Nhận xét
Acarbose	Từ vừa đến nặng	Hãng sản xuất khuyến cáo nên tránh dùng
Acebutolol	Vừa	Bắt đầu với liều nhỏ; tích lũy chuyển hoá tính cực
Acetazolamid	Nhẹ	Tránh dùng; nhiễm độc acid chuyển hoá
Aciclovir	Nhẹ	Giảm liều tiêm tĩnh mạch
	Từ vừa đến nặng	Giảm liều
Acid acetyl salicylic	Nặng	Tránh dùng; ứ nước và natri; giảm chức năng thận; tăng nguy cơ xuất huyết đường tiêu hoá
Acid nalidixic	Từ vừa đến nặng	Dùng với liều bằng 1/2 liều thông thường; không có hiệu quả ở người bệnh suy chức năng thận vì nồng độ thuốc trong nước tiểu không đủ
Acid valproic	Từ nhẹ đến vừa	Giảm liều
	Nặng	Thay đổi chế độ liều
Allopurinol	Vừa	Dùng với liều 100 - 200 mg/ngày; tăng nhiễm độc; phát ban
	Nặng	Dùng với liều 100 mg/ngày vào các ngày xen kẽ. Liều tối đa là 100 mg/ngày
Amikacin	Nhẹ	Giảm liều
Amoxicilin	Nặng	Giảm liều; hay phát ban
Amoxicilin + acid clavulanic	Từ vừa đến nặng	Giảm liều
Amphotericin	Nhẹ	Chỉ dùng khi không có thuốc nào khác thay thế
Ampicilin	Nặng	Giảm liều; hay phát ban
Atenolol	Vừa	Giảm liều
	Nặng	Bắt đầu với liều thấp; có thể giảm lưu lượng máu trong thận và ảnh hưởng có hại đến chức năng của thận
Azathioprin	Nặng	Giảm liều
Benzathin benzylpenicilin	Nặng	Ngộ độc thần kinh; liều cao có thể gây co giật
Benzylpenicilin	Nặng	Lượng tối đa 6 g/ngày; ngộ độc an thần
Bismuth tripotassium dicitrat	Nặng	Tránh dùng
Bleomycin	Vừa	Giảm liều
Calcitonin	Vừa	Giảm liều
Captopril	Từ nhẹ đến vừa	Thận trọng khi dùng thuốc và giám sát phản ứng; liều ban đầu 12,5 mg chia 2 lần/ngày.

Tên thuốc	Mức độ suy thận	Nhận xét
		Thường xảy ra tăng kali huyết và có nhiều phản ứng có hại
Carbamazepin		Hãng sản xuất khuyến cáo nên thận trọng
Carboplatin	Nhẹ	Giảm liều; theo dõi các thông số về máu và chức năng thận
	Từ vừa đến nặng	Tránh dùng
Cefadroxil	Vừa	Giảm liều
Cefalexin	Nặng	Liều tối đa là 500mg/ngày
Cefazolin	Nhẹ	Giảm liều
Cefotaxim	Nặng	Dùng với 1/2 liều
Cefradin	Nhẹ	Giảm liều
Ceftazidim	Nhẹ	Giảm liều
Ceftriaxon	Nặng	Giảm liều; gây nhiễm độc thận và gan
Cefuroxim	Từ vừa đến nặng	Giảm liều không qua đường uống
Cetirizin	Vừa	Dùng 1/2 liều thông thường
Cimetidin	Từ nhẹ đến vừa	Hạn chế liều xuống 600 - 800mg/ngày; đôi khi có nguy cơ rối loạn
	Nặng	Hạn chế liều xuống 400 mg/ngày
Ciprofloxacin	Vừa	Dùng 1/2 liều thông thường
Cisplatin	Nhẹ	Tránh dùng nếu có thể; nhiễm độc thận và nhiễm độc thần kinh
Clarithromycin	Từ vừa đến nặng	Dùng với 1/2 liều
Clindamycin		Thời gian nửa đời trong huyết tương kéo dài; có thể cần phải giảm liều
Clofibrat	Từ nhẹ đến vừa	Giảm liều; tăng tổn hại đến chức năng thận; bệnh về cơ
	Nặng	Tránh dùng
Clophenamin	Nặng	Có thể cần giảm liều
Cloramphenicol	Nặng	Tránh dùng nếu có thuốc thay thế; giảm sự tạo huyết theo liều
Clorazepat	Nặng	Bắt đầu bằng liều thấp
Cloroquin	Từ nhẹ đến vừa	Giảm liều
	Nặng	Tránh dùng
Clorpromazin	Nặng	Bắt đầu với liều nhỏ; tăng độ nhạy cảm của não
Cloxacilin	Nặng	Giảm liều
Codein	Từ vừa đến nặng	Giảm liều hoặc tránh dùng; tăng và kéo dài tác dụng của thuốc; tăng độ nhạy cảm của não
Colchicin	Vừa	Giảm liều
	Nặng	Tránh dùng hoặc giảm liều nếu không có thuốc thay thế
Colistin	Nhẹ	Giảm liều; ngộ độc thận; ngộ độc thần kinh

Tên thuốc	Mức độ suy thận	Nhận xét
Cyclophosphamid		Giảm liều
Cycloserin	Từ nhẹ đến vừa	Giảm liều
	Nặng	Tránh dùng
Cyclosporin		Liều phụ thuộc vào mức tăng creatinin huyết thanh và ure trong một số tuần đầu, có thể cần giảm liều
Dacarbazin	Từ nhẹ đến vừa	Có thể cần phải giảm liều
	Nặng	Tránh dùng
Deferoxamin		Phức hợp kim loại được bài tiết qua thận
Dextromethorphan	Từ vừa đến nặng	Giảm liều hoặc tránh dùng; tăng và kéo dài tác dụng của thuốc; tăng độ nhạy cảm của não
Dextropropoxyphen	Từ vừa đến nặng	Giảm liều hoặc tránh dùng; tác dụng cao và kéo dài; tăng độ nhạy cảm của não
Diazepam	Nặng	Bắt đầu với liều nhỏ; tăng độ nhạy cảm của não
Diclofenac	Nhẹ	Dùng với liều tác dụng thấp nhất; theo dõi chức năng thận; giữ nước và natri; gây hại chức năng thận có thể dẫn đến suy thận
	Từ vừa đến nặng	Tránh dùng nếu có thể
Diethylcarbamazin	Từ vừa đến nặng	Giảm liều; bài tiết nước tiểu giảm đáng kể
Digoxin	Nhẹ	Giảm liều; tăng nhiễm độc do nhiều loạn chất điện phân
Diltiazem		Bắt đầu với liều thấp hơn
Dimenhydrinat	Nặng	Hãng sản xuất khuyến cáo có khả năng bị tích thuốc
Dimercaprol		Dùng thuốc gián đoạn hoặc tuyệt đối thận trọng khi dùng nếu tình trạng suy thận tiến triển trong khi đang điều trị
Enalapril	Từ nhẹ đến vừa	Thận trọng khi sử dụng; thường xảy ra tăng kali huyết và các tác dụng không mong muốn khác; liều ban đầu nên là 2,5mg/1 lần/ngày
Ephedrin (ma hoàng)	Nặng	Tránh dùng; ngộ độc hệ thần kinh trung ương (CNS)
Ergometrin	Nặng	Hãng sản xuất khuyến cáo nên tránh dùng
Ergotamin	Vừa	Tránh dùng; nguy cơ co mạch thận
Erythromycin	Nặng	Dùng liều tối đa 1,5g/ngày; ngộ độc thính giác
Esmolol	Nặng	Bắt đầu với liều thấp; có thể làm giảm lưu lượng máu trong thận và ảnh hưởng có hại lên chức năng thận ở người bệnh suy thận nặng
Ethambutol	Nhẹ	Giảm liều; tổn thương thần kinh thị giác
Famotidin	Nặng	Giảm liều
Fenofibrat	Nhẹ	Liều nên dùng là 67mg/chia 2 lần/ngày

Tên thuốc	Mức độ suy thận	Nhận xét
	Vừa	Liều nên dùng là 67mg/ngày
	Nặng	Tránh dùng
Fentanyl	Từ vừa đến nặng	Giảm liều hoặc tránh dùng; tác dụng cao và kéo dài; tăng độ nhạy cảm của não
Fluconazol	Từ nhẹ đến vừa	Dùng liều đầu tiên như bình thường, các liều tiếp theo giảm 1/2
Furosemid	Vừa	Có thể cần dùng liều cao; có thể gây điếc sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh
Gemfibrozil	Nặng	Bắt đầu với liều 900mg/ngày
Gentamicin	Nhẹ	Giảm liều
Glibenclamid	Nặng	Tránh dùng
Gliclazid	Từ nhẹ đến vừa	Giảm liều
	Nặng	Tránh dùng nếu có thể; nếu không có thuốc thay thế, cần giảm liều và theo dõi chặt chẽ
Haloperidol	Nặng	Bắt đầu với liều nhỏ; tăng độ nhạy cảm của não
Heparin	Nặng	Tăng nguy cơ xuất huyết
Hydralazin		Giảm liều nếu độ thanh thải creatinin dưới 30mL/phút
Hydrochlorothiazid	Vừa	Tránh dùng; không có hiệu quả
Ibuprofen	Nhẹ	Dùng liều hiệu quả thấp nhất; gây tích nước và natri; hại chức năng thận có thể dẫn đến suy chức năng thận
	Từ vừa đến nặng	Tránh dùng
Ifosfamid	Nhẹ	Tránh dùng nếu creatinin huyết thanh cao hơn 120micromol/lít
Indomethacin	Nhẹ	Dùng liều tác dụng thấp nhất và theo dõi chức năng thận; giữ nước và natri; gây hại cho chức năng thận và có thể dẫn đến suy thận
	Từ vừa đến nặng	Tránh dùng nếu có thể
Insulin	Nặng	Có thể cần giảm liều
Iohexol	Từ vừa đến nặng	Tăng nguy cơ ngộ độc thận; tránh mất nước
Isoniazid	Nặng	Liều tối đa là 200mg/ngày; bệnh thần kinh ngoại vi
Itraconazol		Sinh khả dụng có thể giảm
Kali clorid	Vừa	Tránh dùng hàng ngày, có nguy cơ kali huyết cao
Kanamycin	Nhẹ	Giảm liều
Ketoprofen	Nhẹ	Dùng liều tác dụng thấp nhất và theo dõi chức năng thận; giữ nước và natri; gây hại cho chức năng thận có thể gây suy thận
	Từ vừa đến nặng	Tránh dùng nếu có thể
Magnesi hydroxid	Vừa	Tránh dùng hoặc giảm liều

Tên thuốc	Mức độ suy thận	Nhận xét
Magnesi sulfat	Vừa	Tránh dùng hoặc giảm liều
Manitol		Tránh dùng ngoại trừ liều thử có đáp ứng lợi niệu
Meloxicam	Nhẹ	Dùng liều tác dụng thấp nhất và theo dõi chức năng thận; giữ nước và natri; gây hại cho chức năng thận có thể dẫn đến suy thận
	Từ vừa đến nặng	Tránh dùng nếu có thể
Metformin	Nhẹ	Tránh dùng; tăng nguy cơ nhiễm độc acid lactic
Methotrexat	Nhẹ	Giảm liều; tích tụ
	Vừa	Tránh dùng
Methyldopa	Vừa	Bắt đầu với liều nhỏ; nhạy cảm cao với tác dụng an thần và giảm huyết áp
Metoclopramid	Nặng	Tránh dùng hoặc dùng với liều nhỏ; tăng nguy cơ những phản ứng ngoại tháp
Midazolam	Nặng	Bắt đầu với liều nhỏ; tăng độ nhạy cảm của não
Morphin	Từ vừa đến nặng	Giảm liều hoặc tránh dùng; có tác dụng tăng và kéo dài; nhạy cảm của não tăng
Naproxen acid	Nhẹ	Dùng với liều tác dụng thấp nhất và theo dõi chức năng thận; giữ nước và natri; gây hại cho chức năng của thận có thể dẫn đến suy thận
	Từ vừa đến nặng	Tránh dùng nếu có thể
Natri clorid	Nặng	Tránh dùng
Natri hydrogen carbonat	Nặng	Tránh dùng
Natri nitroprussiat	Vừa	Tránh dùng kéo dài
Neomycin	Nhẹ	Tránh dùng; nhiễm độc thính giác; nhiễm độc thận
Neostigmin	Vừa	Có thể cần giảm liều
Netilmicin	Nhẹ	Giảm liều
Nicardipin	Vừa	Bắt đầu dùng với liều nhỏ
Nitrofurantoin	Nhẹ	Tránh dùng; bệnh thần kinh ngoại biên; không có hiệu quả vì nồng độ trong nước tiểu không đủ
Norfloxacin	Nặng	Dùng với liều 1/2
Ofloxacin	Nhẹ	Dùng liều đầu tiên như bình thường, sau đó dùng với liều giảm 1/2
Pancuronium	Nặng	Thời gian tác nghẽn kéo dài (trong dẫn truyền thần kinh tim)
Penicilamin	Nhẹ	Tránh dùng nếu có thể hoặc giảm liều; gây độc với thận
Perindopril	Từ nhẹ đến vừa	Dùng có thận trọng và theo dõi phản ứng; thường gây tăng kali huyết và các tác dụng không mong muốn khác; liều ban đầu nên là 2mg/1 lần/ngày

Tên thuốc	Mức độ suy thận	Nhận xét
	Vừa	Dùng với liều ban đầu là 2mg/ 1lần/ ngày cách nhật

Tên thuốc	Mức độ suy thận	Nhận xét
Pethidin	Từ vừa đến nặng	Giảm liều hoặc tránh dùng; tác dụng cao và kéo dài; tăng độ nhạy cảm của não
Phenobarbital	Nặng	Tránh dùng với liều cao
Piracetam	Nhẹ	Dùng với liều 1/2
	Vừa	Dùng với liều 1/4
	Nặng	Tránh dùng
Piroxicam	Nhẹ	Dùng với liều tác dụng thấp nhất và theo dõi chức năng thận; giữ natri và nước; gây hại đến chức năng thận có thể dẫn đến suy thận
	Từ vừa đến nặng	Tránh dùng nếu có thể
Povidon-iod	Từ vừa đến nặng	Tránh dùng thường xuyên đối với niêm mạc bị viêm nhiễm hoặc tổn thương
Procain benzyl - penicilin	Nặng	Nhiễm độc thần kinh - liều cao có thể gây co giật
Procarbazin	Nặng	Tránh dùng
Propranolol	Nặng	Bắt đầu với liều nhỏ; có thể làm giảm lưu lượng máu trong thận ảnh hưởng xấu đến chức năng thận ở người bệnh suy thận nặng
Propylthiouracil	Từ nhẹ đến vừa	Dùng 3/4 liều thông thường
	Nặng	Dùng 1/2 liều thông thường
Quinapril		Liều ban đầu nên là 2,5mg/1 lần/ngày
Quinin		Giảm liều dùng duy trì ngoài đường uống trong điều trị sốt rét
Simvastatin	Từ vừa đến nặng	Với những liều cao hơn 10mg/ngày cần thận trọng khi dùng
Spironolacton	Nhẹ	Giám sát kali huyết tương; nguy cơ cao về tăng kali trong máu ở người bệnh suy thận nặng
Streptomycin	Nhẹ	Giảm liều
Sucralfat	Nặng	Tránh dùng; hấp thụ nhôm và có thể tích lũy
Sulfadiazin	Nặng	Tránh dùng; nguy cơ cao về kết tinh trong nước tiểu
Sulfamethoxazol + trimethoprim	Nhẹ	Dùng với 1/2 liều thông thường nếu độ thanh thải creatinin là 15 - 30mL/phút; tránh dùng nếu độ thanh thải < 15mL/phút
Sulpirid	Vừa	Tránh dùng nếu có thể hoặc giảm liều
Tenoxicam	Nhẹ	Dùng với liều tác dụng thấp nhất và theo dõi chức năng thận; giữ natri và nước; gây tổn hại cho chức năng của thận có thể dẫn đến suy thận
	Từ vừa đến nặng	Tránh dùng nếu có thể

Tên thuốc	Mức độ suy thận	Nhận xét
Tetracyclin	Nhẹ	Tránh dùng; tác dụng chống đông hoá, tăng urê huyết tương, tăng tác hại đến chức năng thận

Tên thuốc	Mức độ suy thận	Nhận xét
Timolol	Nặng	Bắt đầu với liều thấp; có thể giảm lưu lượng máu trong thận và ảnh hưởng có hại đến chức năng thận ở người bệnh suy thận nặng
Tobramycin	Nhẹ	Giảm liều
Tolbutamid	Từ nhẹ đến vừa	Giảm liều
	Nặng	Tránh dùng nếu có thể; nếu không có thuốc thay thế thì nên giảm liều và theo dõi chặt chẽ
Tretinoin	Nhẹ	Giảm liều
Trimethoprim	Vừa	Giảm liều
Vancomycin	Nhẹ	Giảm liều
Warfarin	Nặng	Giảm liều

PHỤ LỤC 8

NHỮNG THUỐC NÊN TRÁNH HOẶC THẬN TRỌNG KHI DÙNG CHO NGƯỜI BỆNH SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN

Tên thuốc	Nhận xét
Acarbose	Tránh dùng
Acid acetylsalicylic	Tránh dùng; nguy cơ chảy máu đường tiêu hoá
Alfuzosin	Giảm liều với bệnh gan nhẹ hoặc vừa; tránh dùng nếu bệnh gan nặng
Allopurinol	Giảm liều
Aminophyllin	Giảm liều
Amitriptylin	Tránh dùng với bệnh gan nặng; tác dụng an thần cao
Amlodipin	Nửa đời trong huyết tương dài, có thể cần giảm liều
Amoxicilin + acid clavulanic	Theo dõi chức năng gan ở người bệnh gan; vàng da do ứ mật trong hoặc sau điều trị; thường xảy ra ở người bệnh nam hoặc người bệnh trên 65 tuổi; do đó đợt điều trị không nên vượt quá 14 ngày
Azathioprin	Có thể cần giảm liều
Azithromycin	Tránh dùng; có biểu hiện vàng da
Benzafibrat	Tránh dùng với tình trạng bệnh gan nặng
Bupivacain	Tránh dùng hoặc giảm liều với tình trạng bệnh gan nặng
Carbamazepin	Suy giảm chuyển hoá ở bệnh gan đang tiến triển
Ceftriaxon	Giảm liều; kiểm soát nồng độ trong huyết tương nếu người bệnh bị suy chức năng thận nặng và suy chức năng gan
Cloramphenicol	Tránh dùng; nguy cơ ức chế tuỷ xương cao
Clorpheniramin	Tránh dùng; an thần không thích hợp ở người bệnh bị bệnh gan nặng
Clorpromazin	Có thể thúc đẩy hôn mê; độc với gan
Cimetidin	Giảm liều; nguy cơ lú lẫn cao
Cinnarizin	Tránh dùng; an thần không thích hợp ở người bệnh bị bệnh gan nặng
Ciprofloxacin	Viêm gan có hại tử
Clarithromycin	Rối loạn chức năng gan bao gồm vàng da
Clindamycin	Giảm liều
Cloxacilin	Có thể xảy ra vàng da do ứ mật vài tuần sau khi đã ngừng điều trị; các yếu tố nguy cơ tăng theo tuổi và dùng thuốc kéo dài hơn 2 tuần
Codein	Tránh dùng hoặc giảm liều; có thể thúc đẩy hôn mê
Cyclophosphamid	Giảm liều
Cyclosporin	Có thể cần điều chỉnh liều
Cytarabin	Giảm liều

Tên thuốc	Nhận xét
Dacarbazin	Có thể phải giảm liều ở người bệnh gan nhẹ hoặc trung bình; tránh dùng nếu người bệnh có bệnh gan nặng
Dantrolen	Tránh dùng; có thể gây tổn thương gan nặng
Dextromethorphan	Tránh dùng hoặc giảm liều; có thể thúc đẩy hôn mê
Dextropropoxyphen	Tránh dùng hoặc giảm liều; có thể thúc đẩy hôn mê
Diazepam	Có thể thúc đẩy hôn mê
Diclofenac	Tránh dùng ở người bệnh gan nặng; có nguy cơ cao về xuất huyết đường tiêu hoá và có thể gây phù
Diltiazem	Giảm liều
Dimenhydrinat	Thận trọng ở người bệnh gan nhẹ đến trung bình; tránh dùng ở người bệnh gan nặng nếu an thần là không thích hợp
Diphenhydramin	
Doxorubicin	Giảm liều theo nồng độ bilirubin
Doxycyclin	Tránh dùng hoặc sử dụng thận trọng
Enalapril	Khi dùng loại thuốc này, phải theo dõi chặt chẽ các người bệnh suy chức năng gan
Ergometrin	Tránh dùng ở người bệnh gan nặng
Ergotamin	Tránh dùng ở người bệnh gan nặng; nguy cơ nhiễm độc tăng
Erythromycin	Có thể gây độc cho gan không xác định
Erythropoetin (epoetin)	Hãng sản xuất khuyến cáo thận trọng ở các người bệnh suy giảm chức năng gan mạn tính
Ethinyl estradiol	Tránh dùng
Etoposid	Tránh dùng cho người bệnh suy chức năng gan
Ête mê	Tránh dùng
Fenofibrat	Tránh dùng cho người bệnh gan nặng
Fentanyl	Tránh dùng hoặc giảm liều; có thể dẫn tới hôn mê
Furosemid	Tình trạng thiếu kali huyết có thể thúc đẩy hôn mê (dùng lợi tiểu ít thải kali thay thế); nguy cơ thiếu hụt maggesi huyết ở người bệnh xơ gan do rượu
Gemfibrozil	Tránh dùng
Glibenclamid	Tránh dùng hoặc dùng liều thấp; có thể gây vàng da; có nguy cơ cao về giảm glucose huyết ở người bệnh gan nặng
Gliclazid	Tránh dùng hoặc dùng với liều thấp; có thể gây vàng da; nguy cơ cao về giảm glucose huyết ở người bệnh gan nặng
Griseofulvin	Tránh dùng ở người bệnh gan nặng
Haloperidol	Có thể thúc đẩy hôn mê
Halothan	Tránh dùng nếu có tiền sử sốt hoặc vàng da không xác định liên quan tới dùng thuốc gây mê Halothan trước đó
Heparin	Giảm liều ở người bệnh gan nặng
Hydralazin	Giảm liều
Hydrochlorothiazid	Tránh dùng ở người bệnh gan nặng; tình trạng giảm kali huyết có thể thúc đẩy hôn mê (khi đó nên dùng lợi tiểu ít thải kali thay thế); nguy cơ giảm maggesi huyết cao ở người bệnh xơ gan do rượu.

Tên thuốc	Nhận xét
Ibuprofen	Tránh dùng ở người bệnh gan nặng; nguy cơ cao về xuất huyết đường tiêu hoá và có thể gây tích nước
Ifosfamid	Tránh dùng
Indapamid	Tránh dùng ở người bệnh gan nặng; tình trạng giảm kali huyết có thể thúc đẩy hôn mê (khi đó nên dùng lợi tiểu ít thải kali thay thế); nguy cơ cao về giảm magnesi huyết ở người bệnh xơ gan do rượu.
Indomethacin	Tránh dùng ở người bệnh gan nặng; nguy cơ cao về xuất huyết đường tiêu hoá và có thể gây tích nước
Isoniazid	Tránh dùng nếu có thể; thường gây ngộ độc gan không xác định
Itraconazol	Nửa đời trong huyết tương (T _{1/2}) kéo dài
Ketoconazol	Tránh dùng
Ketoprofen	Tránh dùng ở người bệnh gan nặng; nguy cơ cao về xuất huyết đường tiêu hoá và có thể gây tích nước
Levonorgestrel	Tránh dùng ở người bệnh gan tiến triển và nếu có lịch sử bệnh ngứa hoặc bệnh viêm mật trong thời kỳ mang thai
Lidocain	Tránh dùng hoặc giảm liều ở người bệnh gan nặng
Magnesi hydroxid	Tránh dùng với trường hợp hôn mê gan nếu có khả năng đe dọa suy thận
Magnesi sulfat	Tránh dùng trong trường hợp hôn mê gan nếu có khả năng đe dọa suy thận
Mefloquin	Tránh dùng với mục đích phòng bệnh ở người bệnh gan nặng
Meloxicam	Tránh dùng ở người bệnh gan nặng; nguy cơ cao về xuất huyết đường tiêu hoá và có thể gây tích nước
Metformin	Tránh dùng; nguy cơ nhiễm độc acid lactic cao
Methotrexat	Tránh dùng ở các bệnh không ác tính (ví dụ bệnh vẩy nến); độ độc phụ thuộc vào liều
Methoxsalen	Tránh dùng hoặc nên giảm liều
Methyldopa	Hãng sản xuất có khuyến cáo nên thận trọng với người bệnh có tiền sử bệnh gan; tránh dùng ở người bệnh gan tiến triển
Metoclopramid	Giảm liều
Metronidazol	Giảm liều xuống 1/3 ở người bệnh gan nặng và cho dùng 1 lần/ngày
Mexiletin	Tránh dùng hoặc nên giảm liều ở người bệnh gan nặng
Miconazol	Tránh dùng
Morphin	Tránh dùng hoặc nên giảm liều; có thể thúc đẩy hôn mê
Naproxen	Tránh dùng ở người bệnh gan nặng; có nguy cơ cao về xuất huyết đường tiêu hoá và có thể gây tích nước
Neomycin	Thuốc được hấp thu từ đường ruột ở người bệnh gan; có nguy cơ cao về nhiễm độc ở tai
Nicardipin	Giảm liều
Nifedipin	Giảm liều
Nitrofurantoin	Có vàng da do ứ mật và viêm gan mãn tính tiến triển
Nitroprussid	Tránh dùng ở người bệnh gan

Tên thuốc	Nhận xét
Norethisteron	Tránh dùng ở người bệnh gan tiến triển và nếu có tiền sử về bệnh ngứa hoặc ứ mật trong thời gian mang thai
Norfloxacin	Có viêm gan
Ofloxacin	Giảm liều ở người bệnh gan nặng
Omeprazol	Liều tối đa là 20 mg/ngày
Ondansetron	Giảm liều; liều tối đa là 8 mg/ngày ở người bệnh gan nặng
Paracetamol	Tránh dùng liều cao; độ nhiễm độc liên quan liều
Perindopril	Khi dùng thuốc này phải theo dõi chặt chẽ ở các người bệnh suy chức năng gan
Pethidin	Tránh dùng hoặc giảm liều; có thể thúc đẩy hôn mê
Phenobarbital	Có thể thúc đẩy hôn mê
Phenytoin	Giảm liều
Pilocarpin	Giảm liều đường uống
Piracetam	Tránh dùng
Piroxicam	Tránh dùng ở người bệnh gan nặng; có nguy cơ cao về xuất huyết đường tiêu hoá và có thể gây tích nước
Prednisolon	Tác dụng phụ thường xảy ra
Procarbazin	Tránh dùng ở người bệnh suy giảm chức năng gan nặng
Progesteron	Tránh dùng
Promethazin	Tránh dùng; có thể thúc đẩy hôn mê ở người bệnh gan nặng
Propranolol	Giảm liều đường uống
Propylthiouracil	Giảm liều
Pyrazinamid	Tránh dùng; nhiễm độc gan không xác định thường xảy ra hơn
Quinapril	Khi sử dụng thuốc này phải theo dõi chặt chẽ với người bệnh suy chức năng gan
Ranitidin	Giảm liều; nguy cơ cao về gây lú lẫn
Rifampicin	Tránh dùng hoặc không nên dùng quá 8 mg/kg/ngày; giảm thải trừ; có thể có nguy cơ cao về nhiễm độc gan
Simvastatin	Tránh dùng ở người bệnh gan tiến triển hoặc có transaminaza huyết thanh tăng liên tục không giải thích được nguyên nhân
Sulfamethoxazol + trimethoprim	Hãng sản xuất thuốc khuyến cáo nên tránh sử dụng ở người bệnh gan nặng
Sulpirid	Có thể thúc đẩy hôn mê
Suxamethonium	Có thể xảy ra ngừng thở kéo dài ở người bệnh gan nặng do giảm tổng hợp men pseudocholinesterase gan (men giả cholinesterase gan)
Tenoxicam	Tránh dùng ở người bệnh gan nặng; tăng nguy cơ xuất huyết đường tiêu hoá và có thể gây tích nước
Terbinafin	Giảm liều
Testosteron	Tránh dùng thì tốt hơn; có khả năng gây độc theo liều và gây tích nước
Tetracyclin	Tránh dùng hoặc thận trọng khi dùng

Tên thuốc	Nhận xét
Theophylin	Giảm liều
Thiopental	Giảm liều ở người bệnh gan nặng
Thuốc tránh thai đường uống	Tránh dùng cho người bệnh bệnh gan tiến triển, có tiền sử bệnh ngứa hoặc ứ mật trong thời kỳ mang thai
Tolbutamid	Tránh dùng hoặc dùng liều thấp; có thể gây chứng vàng da; tăng nguy cơ giảm glucose huyết ở người bệnh gan nặng
Valproic acid	Tránh dùng nếu có thể
Verapamil	Giảm liều đường uống
Vinblastin	Có thể cần giảm liều
Vincristin	Có thể cần phải giảm liều
Warfarin	Tránh dùng ở người bệnh gan nặng

PHỤ LỤC 9

CÁC THUỐC BÀI TIẾT QUA ĐƯỜNG SỮA MẸ

Thuốc	Nhận xét
Amantadin	Tránh dùng; có vào sữa mẹ; có thông báo ngộ độc ở trẻ bú mẹ
Amphetamin	Vào sữa mẹ nhiều; nên tránh dùng
Aspirin	Tránh dùng - có thể gây nguy cơ hội chứng Reye; dùng liều cao thường xuyên có thể gây suy giảm chức năng tiểu cầu (platelet function) và gây giảm prothrombin máu ở trẻ nếu mức dự trữ vitamin K ở trẻ sơ sinh thấp
Azithromycin	Hãng sản xuất khuyến cáo nên tránh dùng; chưa có thông tin nào khác
Barbituric	Tránh dùng nếu có thể; liều dùng cao có thể gây hoa mắt chóng mặt
Benzodiazepin	Có vào sữa mẹ - tránh dùng nếu có thể
Captopril	Có bài xuất vào sữa mẹ - nhà sản xuất khuyến cáo nên tránh dùng
Cephalosporin	Có bài xuất trong sữa mẹ với nồng độ thấp
Cloramphenicol	Nên dùng loại kháng sinh khác; vì có thể gây ngộ độc tuỷ xương ở trẻ; nồng độ thuốc trong sữa mẹ thường không đủ để gây hội chứng xanh xám (grey syndrome)
Ciprofloxacin	Tránh dùng - nồng độ thuốc trong sữa mẹ cao
Corticosteroid	Điều trị liên tục với liều cao (> 10mg prednisolon mỗi ngày) có thể gây hại cho chức năng thượng thận của trẻ - cần theo dõi cẩn thận
Co-trimoxazol	Có nguy cơ thấp về bệnh vàng da nhân ở trẻ bị vàng da và nguy cơ tan huyết ở trẻ bị thiếu men chuyển G6PD (do sulphamethoxazol)
Cyclophosphamid	Ngừng cho con bú trong khi điều trị và 36 giờ sau khi điều trị
Diclofenac	Lượng quá nhỏ không đủ gây hại
Ephedrin	Có thông báo về tác dụng kích thích và ngủ không sâu
Ergotamin	Tránh dùng; có thể xảy ra ngộ độc ergotin ở trẻ, nhắc lại liều có thể gây ức chế tiết sữa
Erythromycin	Chỉ có lượng nhỏ trong sữa mẹ
Ibuprofen	Lượng thuốc quá nhỏ không đủ gây hại, nhưng một số nhà sản xuất khuyến cáo nên tránh dùng (kể cả dùng cục bộ)
Indomethacin	Lượng thuốc vào sữa có thể quá nhỏ không đủ gây hại, nhưng có thông báo co giật ở một trẻ. Các nhà sản xuất khuyến cáo nên tránh dùng
Iodin	Ngừng cho con bú; nguy cơ bị thiếu năng tuyến giáp hoặc bướu giáp sơ sinh; thuốc tập trung trong sữa mẹ
Iodin phóng xạ	Chống chỉ định cho con bú sau dùng liều điều trị. Với các liều chẩn đoán, ngừng cho con bú trong vòng ít nhất 24h
Isoniazid	Theo dõi trẻ để phòng có thể ngộ độc thuốc; nguy cơ trên lý thuyết về co giật và bệnh thần kinh; khuyên dùng pyridoxin dự phòng cho cả mẹ và con
Isotretinoin	Tránh dùng

Thuốc	Nhận xét
Ketoconazol	Các nhà sản xuất khuyến cáo nên tránh dùng
Hỗn hợp thuốc ho trộn có chứa lóđuá	Nên dùng các hỗn hợp thuốc ho trộn
Metronidazol	Có lượng lớn vào sữa mẹ; nhà sản xuất khuyến cáo nên tránh dùng liều đơn cao
Morphin	Liều điều trị không có ảnh hưởng đến trẻ; với những bà mẹ phụ thuộc thuốc xảy ra triệu chứng cai thuốc ở (withdrawal symptoms); cho con bú không phải là biện pháp tốt nhất để điều trị phụ thuộc thuốc ở con mà nên ngừng lại
Nicotin	Tránh dùng vì có trong sữa mẹ
Nitrofurantoin	Chỉ có một lượng nhỏ thuốc vào sữa mẹ nhưng có thể đủ gây tan huyết ở trẻ thiếu men chuyển G6PD
Norfloxacin	Chưa có thông tin - nhà sản xuất khuyến cáo nên tránh
Oestrogen	Tránh dùng; tác dụng có hại của thuốc đến việc tiết sữa
Paracetamol	Lượng thuốc vào sữa mẹ quá nhỏ không đủ gây tác hại
Penicilin	Theo dõi lượng thuốc trong sữa
Rifampicin	Lượng thuốc vào sữa mẹ quá nhỏ không đủ gây tác hại
Rượu	Số lượng lớn có thể ảnh hưởng xấu đến trẻ và giảm tiêu thụ sữa
Sulphonylure	Thận trọng khi dùng; trên lý thuyết có khả năng làm giảm glucose huyết ở trẻ
Tetracyclin	Tránh dùng (mặc dù có thẩm thấu và do đó gây mất men răng ở trẻ có thể phòng ngừa bằng kết hợp canxi trong sữa)
Theophyllin	Thông báo có gây kích thích ở trẻ; dùng chế phẩm phóng thích có kiểm soát (modified - release preparations) có thể an toàn
Thuốc chẹn beta và labetalol	Theo dõi trẻ; có thể có ngộ độc thuốc do chẹn beta nhưng số lượng phần lớn các thuốc chẹn beta khi uống vào sữa mẹ ít nên không gây hại cho trẻ; các thuốc acebutolol, atenolol, nadolol, và sotalol có trong sữa mẹ với lượng nhiều hơn các thuốc chẹn beta khác; nhà sản xuất khuyến cáo nên tránh dùng celiprolol
Thuốc chống đông máu đường uống	Tăng nguy cơ xuất huyết do thiếu vitamin K; warfarin an toàn nhưng nên tránh dùng phenindion; hãng sản xuất dicoumarol gợi ý dự phòng vitamin K cho trẻ (tham khảo tài liệu về sản phẩm)
Thuốc kháng Histamin	Một số thuốc kháng histamin vào sữa mẹ với lượng lớn; mặc dù chưa rõ tác hại nhưng các hãng sản xuất thuốc khuyến cáo không nên dùng; có thông báo trẻ bị hoa mắt chóng mặt với thuốc clemastin
Thuốc tránh thai, đường uống	Tránh uống thuốc tránh thai trong 6 tháng hoặc cho đến khi cai sữa mẹ
Tinidazol	Có vào sữa mẹ. Nhà sản xuất khuyến cáo không nên cho con bú trong và 3 ngày sau khi dùng điều trị
Tretinoin	Tránh dùng
Vancomycin	Có trong sữa. Nhà sản xuất khuyến cáo nên tránh dùng
Vitamin A	Trên lý thuyết có nguy cơ về ngộ độc thuốc ở trẻ khi mẹ uống thuốc liều cao
Vitamin D (và các hợp chất liên quan)	Thận trọng với liều cao; có thể gây tăng canxi máu ở trẻ

PHỤ LỤC 10

CÁC THUỐC NÊN TRÁNH HOẶC THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG TRONG THỜI KỲ MANG THAI

Các giai đoạn trong thai kỳ

- (1) 3 tháng đầu
- (2) 3 tháng tiếp theo
- (3) 3 tháng cuối

Thuốc/ nhóm thuốc (các giai đoạn có nguy cơ)	Nhận xét
Acarbose	Nhà sản xuất khuyến cáo nên tránh sử dụng
Aciclovir	Chưa có nhiều kinh nghiệm về thuốc này. Các hãng sản xuất khuyến cáo chỉ sử dụng khi tiềm năng lợi ích lớn hơn nguy cơ; lượng thuốc hấp thu ít từ các sản phẩm bào chế có liên quan
Albendazol	Các nhà sản xuất cảnh báo có gây quái thai trong nghiên cứu trên động vật
Amantadin	Tránh dùng; ngộ độc thuốc trong nghiên cứu trên động vật
Androgen (1, 2, 3)	Gây nam hoá ở thai nhi nữ
Aspirin (3)	Suy giảm chức năng tiểu cầu và nguy cơ xuất huyết; làm chậm khởi đầu đau đẻ và kéo dài quá trình sinh đồng thời gây mất máu nhiều; Tránh dùng các liều giảm đau nếu có thể trong vài tuần cuối (liều thấp có thể vô hại); Với liều cao, gây đóng ống động mạch của thai trong tử cung và có thể làm tăng áp lực động mạch phổi kéo dài ở trẻ sơ sinh; gây vàng da nhân ở trẻ sơ sinh có bệnh vàng da
Barbiturat (3)	Triệu chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh
Benzodiazepin	Tránh dùng nếu có thể (trong giai đoạn cuối của thai kỳ hoặc trong khi sinh, liều cao có thể gây giảm nhiệt, giảm trương lực và ức chế hô hấp sơ sinh); Có thể xuất hiện các hội chứng cai thuốc sơ sinh sau khi dùng điều trị kéo dài
Các loại vắc xin (sống)	Trên lý thuyết có nguy cơ gây dị dạng bẩm sinh; nhưng nếu yêu cầu cần tiêm phòng vắc xin lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra cho bào thai thì vẫn dùng
(1)	Nên tránh các vắc xin MMR (Measles, Mumps, and Rubella: vắc xin phòng sởi - quai bị - sởi Đức) và sởi Rubella
Cephalosporin	Chưa biết tác hại
Cloramphenicol (3)	Gây "hội chứng xanh xám" (grey syndrome) ở trẻ mới sinh
Cimetidin	Nhà sản xuất khuyến cáo nên tránh ngoại trừ thật sự cần thiết
Clarithromycin	Chưa biết tác hại tuy nhiên nhà sản xuất khuyến nên tránh trừ phi lợi ích cao hơn nguy cơ
Clindamycin	Chưa biết tác hại

Corticosteroid	Chỉ dùng khi lợi ích cao hơn nguy cơ, ví dụ trong điều trị hen; liều cao có hệ thống có thể gây ức chế thượng thận cho thai nhi và trẻ sơ sinh; nguy cơ chậm phát triển trong tử cung ở kiểu điều trị hệ thống kéo dài hoặc lặp đi lặp lại; tiếp tục dùng corticosteroid cho người mẹ trong thời gian sinh nở; cần theo dõi chặt chẽ nếu có ứ dịch
Co-trimoxazol (1) (3)	Trên lý thuyết có nguy cơ gây quái thai (thuốc kháng khuẩn, tác nhân đối kháng folat) Gây tan huyết sơ sinh và methemoglobin huyết; chưa thấy có nguy cơ vàng da nhân xảy ra ở trẻ sơ sinh
Cyclophosphamid	Tránh dùng (nhà sản xuất khuyên nên có biện pháp ngừa thai hiệu quả trong và ít nhất 3 tháng sau khi điều trị thuốc này cho cả nam và nữ)
Ergotamin	Tác dụng trợ đẻ trên tử cung phụ nữ có thai
Heparin (1, 2, 3)	Có thông báo về chứng loãng xương sau khi dùng kéo dài
Mebendazol	Nhà sản xuất khuyên cáo có ngộ độc qua các nghiên cứu trên động vật
Metformin (1, 2, 3)	Tránh dùng
Methotrexat	Tránh dùng (quái thai; có thể giảm khả năng thụ tinh trong quá trình điều trị nhưng có thể hồi phục được); Nhà sản xuất khuyên nên có biện pháp ngừa thai hữu hiệu trong và ít nhất 6 tháng sau khi dùng thuốc cho cả nam và nữ
Metoclopramid	Chưa biết tác hại nhưng nhà sản xuất khuyên chỉ nên dùng vì lý do bất khả kháng
Metronidazol	Nhà sản xuất khuyên tránh dùng liều cao
Naloxon	Hãng sản xuất khuyên chỉ nên dùng khi lợi ích nhiều hơn nguy cơ
Nhóm aminoglycosid (2, 3)	Gây tổn hại thần kinh thính giác hoặc thần kinh tiền đình; nguy cơ cao nhất với thuốc streptomycin; có thể nguy cơ rất nhỏ với thuốc gentamicin và tobramycin, nhưng nên tránh dùng ngoại trừ trường hợp thật sự cần thiết (nếu cần dùng, phải theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương)
Nicotin (1, 2, 3)	Tránh dùng
Nitrofurantoin (3)	Có thể gây tan huyết sơ sinh nếu dùng gần thời gian sinh đẻ
Omeprazol	Nhà sản xuất khuyên cáo có ngộ độc trong các nghiên cứu trên động vật
Paracetamol	Chưa biết tác hại
Penicilin	Chưa biết tác hại
Phenytoin (1, 3)	Gây dị dạng bẩm sinh được mô tả (khuyến cáo nên sàng lọc); cần cung cấp đủ folate bổ sung cho người mẹ (ví dụ axit folic 5mg/ngày). Có xu hướng chảy máu sơ sinh - cần cung cấp dự phòng vitamin K cho người mẹ trước khi sinh (và cho cả trẻ sơ sinh) Cần thận trọng khi diễn giải các nồng độ huyết tương - có thể tỉ lệ gắn kết bị giảm nhưng tỉ lệ tự do (hiệu quả) thì không thay đổi
Propylthiouracil (2, 3)	Gây bướu giáp và giảm năng tuyến giáp sơ sinh
Quinin (1, 2, 3)	Liều cao gây quái thai; nhưng ở người bệnh sốt rét thì lợi ích điều trị cao hơn nguy cơ
Quinolon (1, 2, 3)	Tránh dùng - có bệnh khớp trong nghiên cứu trên động vật
Ranitidin	Nhà sản xuất khuyên nên tránh ngoại trừ thật cần thiết

Rifampicin (1) (3)	Các nhà sản xuất khuyến cáo rằng liều cao gây quái thai qua nghiên cứu trên động vật Có thể tăng nguy cơ chảy máu sơ sinh
Rượu (1, 2) (3)	Nếu uống hàng ngày sẽ gây quái thai (hội chứng rượu trong thai nhi) và có thể gây chậm phát triển; nếu thỉnh thoảng uống và uống ít có thể an toàn Có thể xuất hiện Hội chứng cai thuốc ở những trẻ có mẹ nghiện rượu
Sulphonamid (3)	Gây tan huyết sơ sinh và methemoglobin huyết; chưa thấy nguy cơ cao về vàng da nhân ở trẻ sơ sinh
Sulphonylure (3)	Gây giảm glucose huyết sơ sinh; insulin thường được thay thế trong tất cả các thuốc tiểu đường; nếu dùng thuốc đường uống phải ngừng điều trị ngay ít nhất 2 ngày trước sinh
Tetracyclin (1) (3)	Có ảnh hưởng đến sự phát triển khung xương trong nghiên cứu trên động vật. Gây mất màu men răng; ngộ độc gan người mẹ nếu dùng liều cao đường uống
Theophyllin (3)	Có thông báo tác dụng gây kích thích và ngưng thở
Thuốc chẹn beta	Có thể gây ức chế phát triển của thai nhi trong tử cung, gây giảm glucose huyết và nhịp tim chậm; nguy cơ cao hơn thể hiện ở tăng huyết áp trầm trọng
Thuốc chống đông máu đường uống (1, 2, 3)	Gây các dị dạng; xuất huyết thai nhi và sơ sinh
Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (3)	Hầu hết các hãng sản xuất khuyến nên tránh (hoặc tránh dùng ngoại trừ lợi ích tiềm tàng lớn hơn nguy cơ); chống chỉ định dùng Ketorolac trong suốt thai kỳ, chuyển dạ và đẻ Nếu dùng thường xuyên, gây đóng ống động mạch của bào thai trong tử cung và có thể gây tăng huyết áp động mạch phổi kéo dài cho trẻ sơ sinh. Làm chậm khởi đầu chuyển dạ và kéo dài thời gian chuyển dạ sinh.
Thuốc gây mê, chung (3)	Gây ức chế hô hấp sơ sinh
Thuốc gây mê, tại chỗ (3)	Với liều lớn, gây ức chế hô hấp sơ sinh, giảm trương lực, và nhịp tim chậm sau khi nguyền bên cổ hoặc ngoài màng cứng; methemoglobin huyết sơ sinh với thuốc prilocain và procain
Thuốc giảm đau opi (3)	ức chế hô hấp sơ sinh; gây tác dụng cai thuốc ở trẻ sơ sinh của các bà mẹ phụ thuộc thuốc; gây ứ dạ dày và viêm phổi do hít (hít dịch) (inhalation pneumonia) cho bà mẹ trong khi chuyển dạ sinh
Thuốc lợi tiểu (1) (3)	Không dùng điều trị tăng huyết áp trong thai kỳ Các nhà sản xuất khuyến nên tránh dùng acetazolamid và torasemid Thiazide có thể gây giảm tiểu cầu sơ sinh
Thuốc steroid chuyển hoá (Anabolic steroid) (1, 2, 3)	Gây nam hoá cho thai nhi nữ
Thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin (1, 2, 3)	Tránh sử dụng; ảnh hưởng có hại đến thai nhi, huyết áp và chức năng thận của trẻ sơ sinh; cũng có thể gây khuyết tật sọ và gây chứng ít dịch ối; có ngộ độc thuốc qua nghiên cứu trên động vật
Trimethoprim (1)	Theo lý thuyết có nguy cơ quái thai (tác nhân đối kháng folat)
Vancomycin	Nhà sản xuất khuyến nên tránh dùng ngoại trừ lợi ích điều trị tiềm năng lớn hơn nguy cơ - hiện có ít thông tin khác

Vitamin A (1)	Quá liều có thể gây quái thai.
---------------	--------------------------------

PHỤ LỤC 11

TÌNH HÌNH KHÁNG THUỐC CỦA VI KHUẨN GÂY BỆNH THƯỜNG GẶP TẠI VIỆT NAM NĂM 2003

Lê Đăng Hà, Nguyễn Đức Hiền, Phạm Văn Ca, Lê Huy Chính, Đoàn Mai Phương, Đoàn Hồng Hạnh, Chu Thị Nga, Nguyễn Thị Nam Liên, Nguyễn Thị Ngọc Huệ, Võ Thị Chi Mai, Phan Văn Bé Bảy và CS.

TÓM TẮT:

12.381 chủng vi khuẩn phân lập từ các bệnh phẩm lâm sàng được thử nghiệm độ nhạy cảm với kháng sinh tại các bệnh viện: Bạch Mai, Việt Tiệp Hải Phòng, Việt Nam Thụy Điển - Uông Bí, Trung ương Huế, đa khoa Bình Định, Chợ Rẫy, đa khoa Đồng Tháp. Các bệnh viện này đại diện cho 3 khu vực Bắc Trung Nam Việt Nam. Kết quả cho thấy: 4 loại vi khuẩn gây bệnh hay gặp nhất là *Pseudomonas aeruginosa* (22,3%), *Klebsiella* (21,8%), *Escherichia coli* (21,1%) và *Staphylococcus aureus* (16,0%). Từng loại vi khuẩn có mức độ nhạy cảm với từng loại kháng sinh khác nhau.

Chú ý: Những kết quả trong báo cáo này có 63,72% số liệu từ bệnh viện Chợ Rẫy. Các bác sĩ lựa chọn kháng sinh điều trị cần phải căn cứ đáp ứng lâm sàng của người bệnh và căn cứ vào tình hình kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh tại địa phương. Nếu có điều kiện nên làm kháng sinh đồ và lựa chọn thuốc theo kết quả của kháng sinh đồ.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi khuẩn kháng kháng sinh là một vấn đề toàn cầu, không chỉ ở các nước đang phát triển mà còn ở ngay các nước phát triển ⁽¹⁾. Hiện tượng các vi khuẩn gây bệnh tại cộng đồng như *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Shigella*, *Salmonella typhi*... kháng lại các kháng sinh thông thường như ampicillin, co-trimoxazole và chloramphenicol đã trở thành phổ biến trên thế giới ⁽¹⁾. Tại Việt Nam, theo các số liệu trước năm 2002, các kháng sinh này đều đã bị đề kháng với tỷ lệ rất cao ⁽²⁾. Chúng tôi đã tiếp tục nghiên cứu ở 7 địa điểm Quảng Ninh, Hải Phòng, Hà Nội, Thừa Thiên - Huế, Bình Định, thành phố Hồ Chí Minh và Đồng Tháp nhằm theo dõi tình hình kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây bệnh thường gặp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Là các vi khuẩn gây bệnh phân lập từ các bệnh phẩm lâm sàng gồm: máu, mủ, dịch não tủy, nước tiểu, phân, đờm, dịch họng và các dịch cơ thể khác.

2. Địa điểm

Tại 9 đơn vị tham gia chương trình giám sát tính kháng thuốc (ASTS) đại diện cho ba miền Bắc Trung Nam Việt Nam gồm: bệnh viện đa khoa Uông Bí (Quảng Ninh), bệnh viện Việt - Tiệp (Hải Phòng), bệnh viện Nhi trung ương, bệnh viện Bạch Mai, Viện Y học lâm sàng các bệnh nhiệt đới, bệnh viện trung ương Huế, bệnh viện đa khoa Bình Định, bệnh viện Chợ Rẫy và bệnh viện đa khoa Đồng Tháp.

3. Phương pháp

- Phân lập và xác định vi khuẩn gây bệnh theo thường quy của Tổ chức Y tế thế giới ⁽³⁾.
- Xác định mức độ kháng thuốc kháng sinh bằng phương pháp Kirby - Bauer cải tiến ⁽⁴⁾.
- Xử lý kết quả bằng chương trình WHONET 4 và thống kê Y học ⁽⁵⁾.

III. KẾT QUẢ VÀ NHẬN XÉT

1. Tỷ lệ các vi khuẩn gây bệnh được xác định mức độ nhạy cảm kháng sinh

Tỷ lệ phân bố các vi khuẩn phân lập năm 2003

Bảng 1

STT	Tên vi khuẩn	Số lượng	Phần trăm
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2765	22,3
2	<i>Klebsiella</i> spp.	2693	21,8
3	<i>Escherichia coli</i>	2619	21,1
4	<i>Staphylococcus aureus</i>	1980	16,0
5	<i>Moraxella catarrhalis</i>	777	6,3
6	<i>Enterobacter</i> spp.	607	4,9
7	<i>Haemophilus influenzae</i>	279	2,3
8	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	240	1,9
9	Enterococcus	135	1,1
10	<i>Proteus</i> spp.	113	0,9
11	<i>Shigella flexneri</i>	72	0,6
12	<i>Salmonella typhi</i>	61	0,5
13	<i>Citrobacter freundii</i>	40	0,3
	Tổng cộng	12.381	100,0%

Tổng số có 12.381 chủng vi khuẩn được thu thập từ 9 đơn vị, trong đó từ bệnh viện Chợ Rẫy là 7.890 chủng (chiếm 63,72%). Trong 13 loại vi khuẩn gây bệnh thường gặp có 4 loại hay gặp nhất là *P. aeruginosa* (22,3%), *Klebsiella* (21,8%), *E. coli* (21,1%) và *S. aureus* (16,0%). Kết quả này có thay đổi so với số liệu của 3 năm 1999 - 2001: đứng đầu là *E. coli* (22,4%) và *S. aureus* (20,7%), trong khi *P. aeruginosa* đứng thứ ba (14,4%) và *Klebsiella* chỉ đứng thứ năm (5,5%)⁽²⁾.

Do không thu thập được đầy đủ những thông tin cần thiết về từng chủng vi khuẩn phân lập được nên chúng tôi có nhận xét: liệu có phải những loại vi khuẩn đứng hàng đầu nói trên đều là căn nguyên gây nhiễm khuẩn mắc phải ở bệnh viện? Và nếu đúng thì đã có sự chuyển dịch về hướng môi trường bệnh viện bị ô nhiễm? Cũng có thể vì riêng số liệu từ

bệnh viện Chợ Rẫy đã chiếm tới 63,72% nên chưa phản ánh đúng tình hình chung của cả 3 miền Bắc Trung Nam.

2. Mức độ kháng kháng sinh của *Escherichia coli*

Mức độ kháng thuốc của *E. coli*

Bảng 2

STT	Kí hiệu	Tên kháng sinh	Số thử nghiệm	Mức độ (%)		
				Đề kháng	Trung gian	Nhạy cảm
1	AMK-ND30	Amikacin	2493	8,4	2,1	89,5
2	AMP-ND10	Ampicilin	2614	90,0	1,0	9,0
3	AMC	Amoxicilin	197	28,9	24,4	46,7
4	AUG	Amoxicilin / clavunanic acid	1155	20,7	31,6	47,7
5	AZT	Azlocilin	169	17,1	14,2	68,7
6	CTX-ND30	Cefotaxim	372	33,6	6,2	60,2
7	CAZ-ND30	Ceftazidim	2476	27,7	6,0	66,3
8	CRO-ND30	Ceftriaxon	2426	43,1	5,7	51,2
9	CXA-ND30	Cefuroxime axetil	2054	52,9	7,7	39,4
10	CEP-ND30	Cephalothin	226	49,5	21,3	29,2
11	FEP	Cefepim	2001	20,9	7,2	71,9
12	CHL-ND30	Chloramphenicol	2392	60,6	2,0	37,4
13	CIP-ND5	Ciprofloxacin	2545	56,8	1,1	42,1
14	GEN-ND10	Gentamicin	2546	52,9	1,4	45,7
15	IMP	Imipenem	2212	0,4	0,0	99,6
16	LEV	Levofloxacin	1185	61,8	0,7	37,5
17	MEZ	Mezlocilin	210	67,1	13,3	19,6
18	NAL-ND30	Nalidixic acid	518	61,2	3,7	35,1
19	NET	Netilmicin	2262	9,7	5,0	85,3
20	NIT-ND300	Nitrofurantoin	318	17,9	9,1	73,0
21	NOR-ND10	Norfloxacin	467	41,3	1,1	57,6
22	OFL	Ofloxacin	315	51,7	1,6	46,7
23	PIP	Piperacilin / Tazobactam	331	22,6	8,2	69,2
24	TCY-ND30	Tetracyclin	788	75,8	4,6	19,6
25	TIC	Ticarcilin	119	71,4	0,8	27,8
26	TOB-ND10	Tobramycin	631	28,2	8,4	63,4
27	SXT-ND1-2	Trimethoprim / Sulfamethoxazol	2619	77,9	1,2	20,9

Qua bảng trên cho thấy, chỉ có 3 kháng sinh còn tác dụng trên 75% số chủng *E. coli* nhạy cảm là imipenem (99,6%), amikacin (89,5%) và netilmicin (85,3%). Nhạy cảm trên 50% với các kháng sinh: nitrofurantoin (73,0%), cefepime (71,9%), piperacilin/Tazobactam (69,2%), azlocilin (68,7%), ceftazidime (66,3%), tobramycin (63,4%), cefotaxime (60,2%), norfloxacin (57,6%) và ceftriaxone (51,2%).

3. Mức độ kháng kháng sinh của *Klebsiella*

Mức độ kháng thuốc của *Klebsiella* spp

Bảng 3

STT	Kí hiệu	Tên kháng sinh	Số thử nghiệm	Mức độ (%)		
				Đề kháng	Trung gian	Nhạy cảm
1	AMK-ND30	Amikacin	2590	13,9	1,9	84,2
2	AMP-ND10	Ampicilin	2693	45,8	1,1	53,1
3	AUG	Amoxicilin / clavunanic acid	1243	22,8	29,4	47,8
4	AZT	Azlocilin	192	27,6	9,9	62,5
5	FEP	Cefepim	2403	10,6	12,4	77,0
6	CTX-ND30	Cefotaxim	252	63,5	13,1	23,4
7	CAZ-ND30	Ceftazidim	2150	29,3	4,6	66,1
8	CRO-ND30	Ceftriaxon	2350	23,5	9,3	67,2
9	CXM	Cefuroxime axetil	2546	30,4	4,5	65,1
10	CHL-ND30	Chloramphenicol	1664	44,7	3,4	51,9
11	CIP-ND5	Ciprofloxacin	2666	18,2	8,4	73,4
12	DO	Doxycycline	67	61,2	10,4	28,4
13	GEN-ND10	Gentamicin	2382	32,8	1,3	65,9
14	IMP	Imipenem	2494	0,1	0,1	99,8
15	LEV	Levofloxacin	2494	10,8	2,1	87,1
16	MEZ	Mezlocilin	212	50,0	11,3	38,7
17	NAL	Nalidixic acid	149	35,5	8,7	55,8
18	NET	Netilmicin	2516	12,4	3,4	84,2
19	OFL	Ofloxacin	149	33,5	0,7	65,8
20	PIP	Piperacilin/ tazobactam	217	11,1	6,9	82,0
21	TCY-ND30	Tetracyclin	376	54,0	14,6	31,4
22	TIC	Ticarcilin	216	19,0	24,5	56,5
23	TOB-ND10	Tobramycin	306	38,8	8,5	52,7
24	SXT-ND1-2	Trimethoprim / sulfamethoxazol	2691	26,6	3,3	70,1

Bảng 3 cho thấy trên 75% các chủng *Klebsiella* nhạy cảm với kháng sinh: imipenem (99,8%), levofloxacin (87,1%), amikacin và netilmicin (84,2%) piperacillin/Tazobactam (82,0%) và cefepime (77,0%). Còn nhạy cảm trên 50% với kháng sinh: ciprofloxacin (73,4%), co-trimoxazole (70,1%), ceftriaxone (67,2%), ceftazidime (66,1%), gentamicin (65,9%), ofloxacin (65,8%), cefuroxime axetil (65,1%), azlocillin (62,5%), ticarcillin (56,5%), nalidixic acid (55,8%), ampicilin (53,1%), tobramycin (52,7%) và chloramphenicol (51,9%).

4. Mức độ kháng kháng sinh của *Proteus*

Mức độ kháng thuốc của *Proteus* spp

Bảng 4

STT	Kí hiệu	Tên kháng sinh	Số thử nghiệm	Mức độ (%)		
				Đề kháng	Trung gian	Nhạy cảm
1	AMK-ND30	Amikacin	105	3,8	3,8	92,4
2	AMP-ND10	Ampicilin	109	66,1	1,8	32,1
3	FEP	Cefepim	20	0,0	0,0	100,0
4	CTX-ND30	Cefotaxim	74	4,0	6,7	89,3
5	CAZ-ND30	Ceftazidim	94	5,3	1,0	93,7
6	CRO-ND30	Ceftriaxon	79	5,1	2,6	92,3
7	CXA-ND30	Cefuroxime axetil	84	16,6	8,4	75,0
8	CEP-ND30	Cephalothin	22	31,8	9,1	59,1
9	CHL-ND30	Chloramphenicol	111	59,5	6,3	34,2
10	CIP-ND5	Ciprofloxacin	106	24,5	2,8	72,7
11	DO	Doxycycline	20	80,0	0,0	20,0
12	GEN-ND10	Gentamicin	113	24,8	5,3	69,9
13	IPM	Imipenem	20	0,0	0,0	100,0
14	NET	Netilmicin	46	0,0	4,5	95,5
15	NIT-ND300	Nitrofurantoin	39	12,8	0,0	87,2
16	NAL-ND30	Nalidixic acid	87	27,2	0,0	72,8
17	OFX	Ofloxacin	35	5,7	0,0	94,3
18	TCY-ND30	Tetracyclin	77	90,9	0,0	9,1
19	TOB-ND10	Tobramycin	70	10,0	4,3	85,7
20	SXT-ND1-2	Trimethoprim/Sulfamethoxazol	111	67,6	1,8	30,6

Bảng 4 cho thấy, trên 75% số chủng *Proteus* còn nhạy với: cefepime và imipenem (100%), netilmicin (95,5%), ofloxacin (94,3%), ceftazidime (93,7%), amikacin (92,4%), ceftriaxone (92,3%), nitrofurantoin (87,2%) và tobramycin (85,7%). Độ nhạy cảm trên 50% với các kháng sinh: cefuroxime axetil (75,0%), nalidixic acid (72,8%), ciprofloxacin (72,7%), gentamicin (69,9%) và cephalothin (59,1%).

5. Mức độ kháng kháng sinh của *Enterobacter*

Mức độ kháng thuốc của *Enterobacter* spp

Bảng 5

STT	Kí hiệu	Tên kháng sinh	Số thử nghiệm	Mức độ (%)		
				Đề kháng	Trung gian	Nhạy cảm
1	AMK-ND30	Amikacin	589	23,4	3,4	73,2
2	AMP-ND10	Ampicilin	602	97,0	1,0	2,0
3	AUG	Amoxicilin / clavunanic acid	310	75,8	6,7	17,5
4	CTX-ND30	Cefotaxim	78	55,1	9,0	35,9
5	CAZ-ND30	Ceftazidim	607	41,5	7,7	50,8
6	CRO-ND30	Ceftriaxon	554	41,3	15,5	43,2
7	CXA-ND30	Cefuroxime axetil	446	57,2	5,1	37,7
8	CHL-ND30	Chloramphenicol	540	60,2	3,3	36,5
9	CIP-ND5	Ciprofloxacin	599	35,1	5,2	59,7
10	GEN-ND10	Gentamicin	431	55,5	1,8	42,7
11	IPM	Imipenem	83	3,6	0,0	96,4
12	NAL	Nalidixic acid	33	33,3	6,1	60,6
13	NET	Netilmicin	392	24,5	5,1	70,4
14	OFX	Ofloxacin	91	40,6	8,8	50,6
15	PIP	Piperacilin/ tazobactam	62	0,0	0,0	100,0
16	TCY-ND30	Tetracyclin	174	59,2	8,1	32,7
17	TIC	Ticarcilin	62	0,0	0,0	100,0
18	TOB-ND10	Tobramycin	157	46,8	8,9	44,3
19	SXT-ND1-2	Trimethoprim/ sulfamethoxazol	463	54,8	4,3	40,9

Bảng 5 cho biết, trên 75% *Enterobacter* còn nhạy cảm với: piperacilin/tazobactam và ticarcillin (100%) và imipenem (96,4%). Độ nhạy cảm trên 50% với các kháng sinh: amikacin (73,2%), netilmicin (70,4%), nalidixic acid (60,6%), ciprofloxacin (59,7%), ceftazidime (50,8%) và ofloxacin (50,6%).

6. Mức độ kháng kháng sinh của *Citrobacter*

Mức độ kháng thuốc của *Citrobacter* spp

Bảng 6

STT	Kí hiệu	Tên kháng sinh	Số thử nghiệm	Mức độ (%)		
				Đề kháng	Trung gian	Nhạy cảm
1	AMK-ND30	Amikacin	40	12,5	10,0	77,5
2	AMP-ND10	Ampicilin	39	71,8	2,5	25,7
3	CTX-ND30	Cefotaxim	30	23,3	36,7	40,0
4	CAZ-ND30	Ceftazidim	18	27,8	16,7	55,5
5	CRO-ND30	Ceftriaxon	10	60,0	20,0	20,0
6	CXA-ND30	Cefuroxime axetil	11	54,5	27,3	18,2
7	CHL-ND30	Cloramphenicol	39	66,7	2,6	30,7
8	CIP-ND5	Ciprofloxacin	31	16,1	6,4	77,5
9	GEN-ND10	Gentamicin	40	35,0	0,0	65,0
10	TCY-ND30	Tetracyclin	33	57,6	6,1	36,3
11	TOB-ND10	Tobramycin	38	26,3	5,3	68,4
12	SXT-ND1-2	Trimethoprim/ sulfamethoxazol	40	55,0	7,5	37,5

Bảng 6 cho biết, với 12 loại kháng sinh được thử, chỉ có hai kháng sinh còn có tác dụng trên 75% số chủng *Citrobacter* là: amikacin và ciprofloxacin (77,5%). Độ nhạy cảm trên 50% với kháng sinh: tobramycin (68,4%), gentamicin (65,0%) và ceftazidime (55,5%).

7. Mức độ kháng kháng sinh của *Salmonella typhi*

Mức độ kháng thuốc của *S. typhi*

Bảng 7

STT	Kí hiệu	Tên kháng sinh	Số thử nghiệm	Mức độ (%)		
				Đề kháng	Trung gian	Nhạy cảm
1	AMP-ND10	Ampicilin	59	78,0	0,0	22,0
2	CTX-ND30	Cefotaxim	61	0,0	0,0	100,0
3	CAZ	Ceftazidim	60	0,0	0,0	100,0
4	CRO	Ceftriaxon	61	0,0	0,0	100,0
5	CHL-ND30	Cloramphenicol	61	80,3	0,0	19,7
6	CIP-ND5	Ciprofloxacin	59	0,0	0,0	100,0
7	NAL-ND30	Nalidixic acid	61	95,1	0,0	4,9
8	OFL	Ofloxacin	59	0,0	0,0	100,0
9	SXT_ND1_2	Trimethoprim/ sulfamethoxazol	59	78,0	0,0	22,0

Các chủng *S. typhi* chủ yếu phân lập được tại bệnh viện tỉnh Đồng Tháp. Các chủng này đều đề kháng ampicilin, cloramphenicol và co-trimoxazole ở mức cao. Các kháng sinh dùng điều trị thường hàn cho người lớn là ciprofloxacin và cho trẻ em là ceftriaxone. Số liệu thu thập trong năm 2003 cho thấy không có chủng nào đề kháng 2 kháng sinh này.

8. Mức độ kháng kháng sinh của *Shigella flexneri*

Mức độ kháng thuốc của *S. flexneri*

Bảng 8

STT	Kí hiệu	Tên kháng sinh	Số thử nghiệm	Mức độ (%)		
				Đề kháng	Trung gian	Nhạy cảm
1	AMP-ND10	Ampicilin	71	74,7	1,9	23,4
2	CTX-ND30	Cefotaxim	20	5,0	0,0	95,0
3	CAZ	Ceftazidim	25	4,0	0,0	96,0
4	CRO	Ceftriaxon	26	0,0	3,8	96,2
5	CHL-ND30	Cloramphenicol	71	57,1	22,8	20,1
6	CIP-ND5	Ciprofloxacin	65	2,2	0,0	97,8
7	NAL-ND30	Nalidixic acid	47	11,9	0,0	88,1
8	OFL	Ofloxacin	20	0,0	0,0	100,0
9	TCY-ND30	Tetracyclin	55	85,5	1,8	12,7
10	SXT-ND1-2	Trimethoprim/ sulfamethoxazol	72	86,4	0,0	13,6

Tương tự *S. typhi*, các chủng *S. flexneri* chỉ còn nhạy cảm cao với các cephalosporin thế hệ ba và fluoro-quinolone.

9. Mức độ kháng kháng sinh của *P. aeruginosa*

Mức độ kháng thuốc của *P. aeruginosa*

Bảng 9

STT	Kí hiệu	Tên kháng sinh	Số thử nghiệm	Mức độ (%)		
				Đề kháng	Trung gian	Nhạy cảm
1	AMK_ND30	Amikacin	292	41,4	4,5	54,1
2	AZT	Azlocilin	317	23,6	13,9	62,5
3	CTX-ND30	Cefotaxim	2065	47,3	38,7	14,0
4	CAZ-ND30	Ceftazidim	1320	54,3	2,5	43,2
5	CRO-ND30	Ceftriaxon	2469	69,4	22,1	8,5
6	FEP	Cefepim	2347	48,7	7,3	44,0
7	CIP-ND5	Ciprofloxacin	2736	45,7	3,8	50,5
8	GEN-ND10	Gentamicin	2765	64,5	8,9	26,6
9	IPM-ND10	Imipenem	2548	12,5	0,8	86,7
10	LEV	Levofloxacin	1382	53,8	3,4	42,8
11	MEZ	Mezlocilin	363	38,3	2,7	59,0
12	NET	Netilmicin	123	43,9	4,1	52,0
13	OFX	Ofloxacin	121	45,4	3,3	51,3
14	PIP	Piperacilin/ tazobactam	448	35,7	0,6	63,7
15	TIC	Ticarcilin	99	0,0	0,0	100,0
16	TOB-ND10	Tobramycin	632	41,5	1,2	57,3

Bảng 9 cho biết, chỉ có hai kháng sinh được thử còn có tác dụng tốt trên 75% số chủng trực khuẩn mủ xanh gây bệnh là: ticarcilin (100%) và imipenem (86,7%). Độ nhạy cảm trên 50% với các kháng sinh: piperacilin/ tazobactam (63,7%), azlocilin (62,5%), mezlocilin (59,0%), tobramycin (57,3%), amikacin (54,1%), netilmycin (52,0%), ofloxacin (51,3%) và ciprofloxacin (50,5%).

10. Mức độ kháng kháng sinh của *Enterococcus*

Mức độ kháng thuốc của *Enterococcus* spp

Bảng 10

STT	Kí hiệu	Tên kháng sinh	Số thử nghiệm	Mức độ (%)		
				Đề kháng	Trung gian	Nhạy cảm
1	AMK-ND30	Amikacin	41	95,1	2,4	2,5
2	AMP-ND10	Ampicilin	120	15,0	0,0	85,0
3	CRO-ND30	Ceftriaxon	49	75,5	14,3	10,2
4	CTX-ND30	Cefotaxim	57	61,4	14,0	24,6
5	CHL-ND30	Cloramphenicol	135	66,7	0,7	32,6
6	ERY-ND15	Erythromycin	114	78,9	10,5	10,6
7	GEN-ND10	Gentamicin	71	60,5	7,0	32,5
8	CIP-ND5	Ciprofloxacin	90	30,0	36,7	33,3
9	PEN-ND10	Penicillin G	33	24,2	0,0	75,8
10	SXT-ND1-2	Trimethoprim/ sulfamethoxazol	62	58,1	0,0	41,9
11	VAN-ND30	Vancomycin	106	49,0	14,2	36,8

Ampicilin (85,0%) và benzyl penicilin (75,8%) còn có tác dụng tốt trên 75% số chủng *Enterococcus* gây bệnh. Vì vậy đúng như khuyến cáo của WHO: kháng sinh được lựa chọn hàng đầu để điều trị nhiễm trùng do Enterococci vẫn là ampicilin. Tỷ lệ các chủng VRE đã là 49,0%; cao hơn hẳn so với các năm trước 2001, đây là điều đáng lo ngại và cần phải nghiên cứu sâu hơn để có nhận định chính xác về độ nhạy cảm của *Enterococcus* với vancomycin

11. Mức độ kháng kháng sinh của *Staphylococcus aureus*

Mức độ kháng thuốc của *S. aureus*

Bảng 11

STT	Kí hiệu	Tên kháng sinh	Số thử nghiệm	Mức độ (%)		
				Đề kháng	Trung gian	Nhạy cảm
1	AMK-ND30	Amikacin	1783	44,7	2	53,3
2	AZ	Azithromycin	49	44,9	2	53,1
3	FEP	Cefepim	75	0,0	1,3	98,7
4	CTX-ND30	Cefotaxim	517	10,0	10,4	79,6
5	CXM	Cefuroxime axetil	151	2,6	2,0	95,4
6	CF	Cephalothin	336	35,4	1,2	63,4
7	CHL-ND30	Cloramphenicol	1909	43,2	2,8	54,0
8	CIP-ND5	Ciprofloxacin	243	52,6	2,4	45,0
9	CLI	Clindamycin	1521	48,5	4,0	47,5
10	ERY-ND15	Erythromycin	1977	68,3	4,2	27,5
11	GEN-ND10	Gentamicin	1962	56,9	0,8	42,3
12	IPM	Imipenem	237	23,6	2,1	74,3
13	NET	Netilmicin	103	1,0	0,0	99,0
14	NOR	Norfloxacin	81	29,6	2,5	67,9
15	OXA-ND5	Oxacilin	1839	47,2	1,7	51,1
16	OFX	Ofloxacin	254	50,8	0,4	48,8
17	PIP	Piperacilin/ tazobactam	152	85,5	11,2	3,3
18	TIC	Ticarcilin	152	59,2	23,0	17,8
19	TM	Tobramycin	227	53,7	2,6	43,7
20	SXT-ND1-2	Trimethoprim/ sulfamethoxazol	1980	26,5	1,7	71,8
21	VAN-ND30	Vancomycin	1977	1,5	0,0	98,5

Kết quả bảng 11 cho thấy, 5 kháng sinh có tác dụng tốt trên 75% số chủng *S. aureus* là: netilmicin (99,0%), cefepime (98,7%), vancomycin (98,5%), cefuroxime axetil (95,4%) và cefotaxime (79,6%). Độ nhạy cảm trên 50% với các kháng sinh: imipenem (74,3%), co-trimoxazole (71,8%), norfloxacin (67,9%), cephalothin (63,4%), amikacin (53,3%), azithromycin (53,1%). Tỷ lệ tụ cầu kháng methicilin (MRSA) là 47,2%; kháng vancomycin là 1,5%. Các chủng MRSA cần phải được thu thập để xác định chính xác độ nhạy cảm (MIC) với oxacilin, những thông tin đầy đủ về nguồn gốc của những chủng này rất cần thiết cho việc nghiên cứu dịch tễ học và ngăn ngừa sự lây lan.

12. Mức độ kháng kháng sinh của *H. influenzae*

Mức độ kháng thuốc của *H. influenzae*

Bảng 12

STT	Kí hiệu	Tên kháng sinh	Số thử nghiệm	Mức độ (%)		
				Đề kháng	Trung gian	Nhạy cảm
1	AMP-ND10	Ampicilin	267	84,6	2,6	12,8
2	CAZ-ND30	Ceftazidim	244	75,0	0,0	25,0
3	CRO	Ceftriaxon	10	60,0	0,0	40,0
4	CXA-ND30	Cefuroxim axetil	232	50,0	3,0	47,0
5	CE	Cephalothin	14	64,3	7,1	28,6
6	CHL-ND30	Cloramphenicol	276	73,2	14,1	12,7
7	CIP-ND5	Ciprofloxacin	172	17,4	0,0	82,6
8	GEN-ND10	Gentamicin	185	35,1	4,3	60,6
9	NOR-ND10	Norfloxacin	106	12,3	0,9	86,8
10	TCY-ND30	Tetracyclin	275	75,6	15,3	9,1
11	SXT-ND1-2	Trimethoprim/ sulfamethoxazol	279	88,6	0,7	10,7

H. influenzae chủ yếu gây viêm phổi và viêm màng não cho trẻ em dưới 5 tuổi tại cộng đồng. Qua bảng 12 cho thấy, các chủng này chỉ còn nhạy cảm với kháng sinh nhóm fluoro-quinolon (trên 75%). Tuy nhiên, việc dùng những kháng sinh này điều trị bệnh cho trẻ dưới 15 tuổi là rất hạn chế. Độ nhạy cảm trên 50% với kháng sinh gentamicin (60,6%). Đây là điều rất đáng quan tâm và cần nghiên cứu sâu hơn nhằm tìm ra phác đồ điều trị hiệu quả nhất.

13. Mức độ kháng kháng sinh của *Streptococcus pneumoniae*

Mức độ kháng thuốc của *S. pneumoniae*

Bảng 13

STT	Kí hiệu	Tên kháng sinh	Số thử nghiệm	Mức độ (%)		
				Đề kháng	Trung gian	Nhạy cảm
1	CEP-ND30	Cephalothin	186	14,5	3,2	82,3
2	CLI	Clindamycin	21	42,8	4,8	52,4
3	CHL-ND30	Cloramphenicol	257	31,9	3,8	64,3
4	ERY-ND15	Erythromycin	260	64,6	6,2	29,2
5	PEN-ND10	Penicilin G	207	1,4	0,0	98,6
6	SXT-ND1-2	Trimethoprim/ sulfamethoxazol	256	62,9	9,0	28,1

Với phế cầu (*S. pneumoniae*), thuốc chọn lựa hàng đầu vẫn là benzyl-penicilin. Kết quả này tương tự với kết quả các năm trước.

14. Mức độ kháng kháng sinh của *Moraxella catarrhalis*

Mức độ kháng thuốc của *M. catarrhalis*

Bảng 14

STT	Kí hiệu	Tên kháng sinh	Số thử nghiệm	Mức độ (%)		
				Đề kháng	Trung gian	Nhạy cảm
1	AMP-ND10	Ampicilin	653	24,2	8,3	67,5
2	CXA-ND30	Cefuroxim axetil	712	1,7	25,3	73,0
3	CEP-ND30	Cephalothin	44	6,8	2,3	90,9
4	CHL-ND30	Cloramphenicol	767	7,7	1,8	90,5
5	CIP-ND5	Ciprofloxacin	436	6,6	8,9	84,5
6	ERY-ND15	Erythromycin	758	17,3	36,8	45,9
7	GEN-ND10	Gentamicin	773	8,3	2,1	89,6
8	NOR-ND10	Norfloxacin	312	10,2	5,4	84,4
9	TCY-ND30	Tetracyclin	750	25,3	9,7	65,0
10	SXT-ND1-2	Trimethoprim/ sulfamethoxazol	777	65,8	6,2	28,0

Là căn nguyên đứng thứ ba gây viêm cấp đường hô hấp cho trẻ em dưới 5 tuổi, *M. catarrhalis* còn nhạy trên 75% với các kháng sinh: cephalothin (90,9%), cloramphenicol (90,5%), gentamicin (89,6%), ciprofloxacin (84,5%) và norfloxacin (84,4%). Độ nhạy cảm trên 50% với các kháng sinh: cefuroxime axetil (73,0%), ampicilin (67,5%) và tetracycline (65,0%).

IV. KẾT LUẬN

1. Bốn vi khuẩn chiếm đa số trong các vi khuẩn gây nhiễm trùng thường gặp của năm 2003 là: *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *E. coli* và *S. aureus*.

2. Các kháng sinh có tác dụng tốt với *E. coli* là: Imipenem, amikacin và netilmicin.

Với *S. aureus* là: Netilmicin, cefepime, vancomycin, cefuroxime axetil và cefotaxime. Tỷ lệ MRSA là 47,2% và cần được nghiên cứu sâu hơn.

Với *P. aeruginosa* là: Ticarcilin và imipenem

Với *Klebsiella* là: Imipenem, levofloxacin, amikacin, netilmicin, piperacilin/tazobactam và cefepime.

Với *Salmonella typhi* và *Shigella flexneri* là fluoroquinolon và cephalosporin thế hệ ba.

Với *S. pneumoniae* là benzylpenicilin và cephalothin.

Với *H. influenzae* là fluoroquinolon, tuy nhiên cần được nghiên cứu sâu hơn để tìm ra phác đồ điều trị hiệu quả.

Với *M. catarrhalis* là cephalothin, cloramphenicol, gentamicin và ciprofloxacin.

Những số liệu trên được thu thập từ những bệnh viện lớn của nhiều vùng đông dân cư. Có thể những chủng vi khuẩn phân lập được là căn nguyên gây nhiễm trùng mắc phải ở cộng đồng, song có thể phần nhiều là mắc phải ở bệnh viện. Để có thể đánh giá được chính xác hơn mức độ đề kháng kháng sinh của những vi khuẩn gây bệnh thường gặp và tìm hiểu dịch tễ học cũng như tìm biện pháp thích hợp ngăn ngừa sự lan truyền vi khuẩn kháng thuốc, nhất là trong môi trường bệnh viện, cần phải có những nghiên cứu sâu hơn và phải thu thập được đủ thông tin cần thiết về người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bernd W., Heinz G. *Susceptibility to Antibiotics: Species Incidence and Trends*. Antibiotics in Laboratory Medicine; Williams và Wilkins; Fourth edition; New York 1996; pp. 900 - 1104.
2. Lê Đăng Hà, Phạm Văn Ca, Lê Huy Chính và CS. Tình hình kháng kháng sinh của các loại vi khuẩn gây bệnh ở các bệnh viện tỉnh, thành phố và huyện ở Việt Nam (năm 1999 – 2001). Một số công trình nghiên cứu về độ nhạy cảm của vi khuẩn với thuốc kháng sinh (1999 - 2001); Nhà xuất bản Y học; Hà Nội 2002; trang 5 - 88.
3. WHO. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, fourth Edition; J.B. Lippincott Company - Philadelphia; 1992.
4. NCCLS. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard - Fifth Edition. M7 - A5, Vol. 20 No. 2.
5. Stelling J. M., O'Brien T. F., WHONET 4 - Microbiology laboratory database software, 1996.

PHỤ LỤC 12

MỘT SỐ THÔNG SỐ VỀ DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LÝ CỦA THUỐC KHÁNG SINH

THUỐC	LIỀU, ĐƯỜNG DÙNG	ĐỐI VỚI THUỐC DÙNG ĐƯỜNG UỐNG ⁷				Nồng độ đỉnh trong huyết tương (microga m/ml) ⁶	% gắn Protein	T1/2 trong huyết tương (h) ²	Tỉ lệ % bài xuất qua mật ³	% vào dịch não tủy ⁴ /máu	Khả năng thấm vào dịch não tủy có hiệu quả điều trị ⁵
		Trong bữa ăn	Ngoài bữa ăn ⁸	Trong/ Ngoài	% AB ¹						
PENICILIN: Tự nhiên											
Benzathin Pen G	1,2 MU IM					0,15					
Penicilin G	2 MU IV					20	65		500	5-10	Có đối với Pen-sen S. <i>pneumo</i>
Penicilin V	500 mg po		x		60 - 73	5-6	65	0,5			
PENICILIN KHÁNG PENICILINASE											
Cloxacilin/ dicloxacilin	500 mg po		x		50	10 - 15	95-98	0,5			
Nafcilin/ oxacilin	500 mg po		x		không xác định	10 - 15	90-94	0,5	>100/25	9-20	Có liệu pháp điều trị liều cao đường tĩnh mạch
AMINOPENICILIN											
Amoxicilin	250mg po			x	75	4-5	17	1,2	100-3000	13-14	Có
Amoxicilin/ acid clavulanic	875/125 mg po			x		11,6/2,2	20/30	1,4/1,1	100-3000		
AM/CI-ER		x				17/2,1	18/25	1,3/1,0			
Ampicilin	2 g IV					47	18 - 22	1,2	100-3000	13-14	Có
Ampicilin/ sulbactam	3 g IV					109-150	28/38	1,2			

THUỐC	LIỀU, ĐƯỜNG DÙNG	ĐỐI VỚI THUỐC DÙNG ĐƯỜNG UỐNG ⁷				Nồng độ đỉnh trong huyết tương (microga m/ml) ⁶	% gắn Protein	T1/2 trong huyết tương (h) ²	Tỉ lệ % bài xuất qua mật ³	% vào dịch não tủy ⁴ /máu	Khả năng thấm vào dịch não tủy có hiệu quả điều trị ⁵
		Trong bữa ăn	Ngoài bữa ăn ⁸	Trong/ Ngoài	% AB ¹						
PENICILIN CHỐNG PSEUDOMONAS											
Indanyl carb.	382 mg po			x	35	6,5	50	1,0			
Piperacilin	4 g IV					400	16-48	1,0	100-6000	30	Không dùng cho <i>P. aeruginosa</i> , điều trị bổ sung đối với trực khuẩn đường ruột
PIP/TZ	3/0,375 g IV					209	16-48	1,0	>100		
Ticarcilin	3 g IV					260	45	1,2		40	Không dùng cho <i>P. aeruginosa</i> , điều trị bổ sung đối với trực khuẩn đường ruột
TC/CL	3,1 g IV					324	45/30	1,2			
CEPHALOSPORIN - thế hệ 1											
Cefadroxil	500 mg po			x	90	16	20	1,5	22		
Cefazolin	1 g IV					188	73 - 87	1,9	29-300	1-4	Không
Cephalexin	500 mg po			x	90	18 - 38	5 -15	1,0	216		
CEPHALOSPORIN - thế hệ 2											
Cefaclor	500 mg po		x		93	9,3	22 - 25	0,8	>60		

THUỐC	LIỀU, ĐƯỜNG DÙNG	ĐỐI VỚI THUỐC DÙNG ĐƯỜNG UỐNG ⁷				Nồng độ đỉnh trong huyết tương (microga m/ml) ⁶	% gắn Protein	T1/2 trong huyết tương (h) ²	Tỉ lệ % bài xuất qua mật ³	% vào dịch não tủy ⁴ /máu	Khả năng thấm vào dịch não tủy có hiệu quả điều trị ⁵
		Trong bữa ăn	Ngoài bữa ăn ⁸	Trong/ Ngoài	% AB ¹						
Cefaclor-CD	500 mg po		x			8,4	22 - 25	0,8	>60		
Cefotetan	1g IV					124	78 - 91	4,2	2-21		
Cefoxitin	1g IV					110	65-79	0,8	280	3	<u>+</u>
Cefprozil	500mg po			x	95	10,5	36	1,5			
Cefuroxim	1,5g IV					100	33 - 50	1,5	35-80	17-88	Có
Cefuroxim axetil	250mg IV			x	52	4,1	50	1,5			
Loracarbef			x		90	8	25	1,2			
CEPHALOSPORIN - thế hệ 3											
Cefdinir pivoxil	300 mg po			x	25	1,6	60 - 70	1,7			
Cefditoren	400 mg po	x			16	4	88	1,6			
Cefixim	400 mg po			x	50	3 - 5	65	3,1	800		
Cefotaxim	1 g IV					100	30 - 51	1,5	15-75	10	Có
Cefpodoxim proxetil	200 mg po	x			46	2,9	40	2,3	115		
Ceftazidim	1 g IV					60	<10	1,8	13-54	20-40	Có
Ceftibuten	400 mg po		x		80	15	65	2,4			
Ceftizoxim	1 g IV					132	30	1,7	34-82		
Ceftriaxon	1 g IV					150	85-95	8	200-500	8-16	Có
CEPHALOSPORIN - thế hệ 4											
Cefepime	2 g IV					193	20	2,0	5	10	Có
CARBAPENEM											

THUỐC	LIỀU, ĐƯỜNG DÙNG	ĐỐI VỚI THUỐC DÙNG ĐƯỜNG UỐNG ⁷				Nồng độ đỉnh trong huyết tương (microg a m/ml) ⁶	% gắn Protein	T1/2 trong huyết tương (h) ²	Tỉ lệ % bài xuất qua mật ³	% vào dịch não tủy ⁴ /máu	Khả năng thấm vào dịch não tủy có hiệu quả điều trị ⁵
		Trong bữa ăn	Ngoài bữa ăn ⁸	Trong/ Ngoài	% AB ¹						
Ertapenem	1 g IV					154	95	4	10	21	Có
Imipenem	500 mg IV				15 - 25	40	15 - 25	1	Tối thiểu	8.5	+ ⁹
Meropenem	1 g IV					49	2	1	3-300	x.x. 2	+
MONOBACTAM											
Aztreonam	1 g IV					125	56	2	115-405	3-52	<u>±</u>
AMINOGLYCOSID: Amikacin, gentamicin, kanamycin, tobramycin							0-10	2,5	10-60	0-30	Không; nội tủy mạc: 5-10 mg
Neomycin	po				<3	0					
FLUOROQUINOLON¹⁰											
Ciprofloxacin	750 mg po			x	70	1,8-2,8	20-40	4	2800- 4500		
	400 mg IV			x		4,6	20 - 40	4	2800 - 4500	26	1mcg/ml: không có hiệu lực đối với Strep. spp
	500mg ER po			x		1,6	20 - 40	6,6			
	1000mg ER po			x		3,1	20 - 40	6,3			
Gatifloxacin	400 mg po/IV			x	96	4,2 - 4,6	20	7-8		36	
Gemifloxacin	320 mg po			x	71	0,7 - 2,6	55 - 73	7			

THUỐC	LIỀU, ĐƯỜNG DÙNG	ĐỐI VỚI THUỐC DÙNG ĐƯỜNG UỐNG ⁷				Nồng độ đỉnh trong huyết tương (microga m/ml) ⁶	% gắn Protein	T1/2 trong huyết tương (h) ²	Tỉ lệ % bài xuất qua mật ³	% vào dịch não tủy ⁴ /máu	Khả năng thấm vào dịch não tủy có hiệu quả điều trị ⁵
		Trong bữa ăn	Ngoài bữa ăn ⁸	Trong/ Ngoài	% AB ¹						
Levofloxacin	500 mg po/IV			x	98	5,7	24 - 38	7		30 - 50	
	750 mg po/IV			x	98	8,6	24 - 38	7			
Moxifloxacin	400 mg po/IV			x	89	4,5	50	10 - 14			
Ofloxacin	400 mg po/IV			x	98	4,6/6,2	24 - 38	7			
MACROLID, LINCOSAMID											
Azithromycin	50 mg po			x	37	0,4	7 - 51	68	Cao		
	500 mg IV					3,6	7 - 51	12/68			
Clarithromycin	500 mg po			x	50	3-4	65-70	5 - 7	7000		
	ER-500 mg po	x			50	2-3	65-70				
Dirithromycin	500 mg po	x			10	0,4	15-30	8			
Erythromycin (uống nhiều loại)	500 mg po		x		18-45	0,1-2	70 - 74	2-4			
Erythromycin (Lacto/glucosep)	500 mg IV					3-4	70 - 74	2-4		2-13	Không
Telithromycin	400 mg po			x	57	2,3	60 - 70	10			

THUỐC	LIỀU, ĐƯỜNG DÙNG	ĐỐI VỚI THUỐC DÙNG ĐƯỜNG UỐNG ⁷				Nồng độ đỉnh trong huyết tương (microga m/ml) ⁶	% gắn Protein	T1/2 trong huyết tương (h) ²	Tỉ lệ % bài xuất qua mật ³	% vào dịch não tủy ⁴ /máu	Khả năng thấm vào dịch não tủy có hiệu quả điều trị ⁵
		Trong bữa ăn	Ngoài bữa ăn ⁸	Trong/ Ngoài	% AB ¹						
Clindamycin	150 mg po			x	90	2,5	85 - 94	2,4	250-300		
	600 mg IV					10	85-94	2,4	250-300		
CÁC THUỐC KHÁNG KHUẨN KHÁC											
Cloramphenicol	1 g po			x	Cao	11-18	25-50	4,1			
Colistin	150 mg IV					5-7,5		2-3			Không
Doxycyclin	100 mg PO			x		1,5-2,1	93	18	200-3200		
Fosfomycin	3 g po		x			26	<10	5,7			
Linezolid	600 mg po/IV			x	100	15-20	31	5			60-70
Metronidazol	500 mg po/IV			x		20-25	20	6-14	100		
Minocyclin	200 mg po			x		2,0-3,5	76	16	200-3200		
Polymycin B	20.000 U/kg IV					1-8		4,3-6			Không
Quinu/dalfo	7,5 mg/kg IV					5		1,5			
Rifampicin	600 mg po/IV		x			4-32	80	2-5	10 000		
Sulfamethoxazol (SMX)	2 g po				70-90	50-120		7-12			
Trimethoprim (TMP)	100 mg po				80	1		8-15			
TMP/SMX-DS	160/800 mg po			x	85	1-2/40-60			100-200	50/40	Phần lớn não cầu khuẩn đã đề kháng Có tác dụng

THUỐC	LIỀU, ĐƯỜNG DÙNG	ĐỐI VỚI THUỐC DÙNG ĐƯỜNG UỐNG ⁷				Nồng độ đỉnh trong huyết tương (microga m/ml) ⁶	% gắn Protein	T1/2 trong huyết tương (h) ²	Tỉ lệ % bài xuất qua mật ³	% vào dịch não tủy ⁴ /máu	Khả năng thấm vào dịch não tủy có hiệu quả điều trị ⁵
		Trong bữa ăn	Ngoài bữa ăn ⁸	Trong/ Ngoài	% AB ¹						
											kiềm khuẩn đối với các trực khuẩn đường ruột
	160/800 mg IV					9/105			40-70		
Tetracyclin	250 mg po		x			1,5-2,2					
Vancomycin	1 g IV					20-50	<10-55	4-6	50	7-14	Cần đưa liều cao.
CHỐNG NẤM											
Amphotericin B; Liều chuẩn 0,4-0,7mg/kg IV						0,5-3,5		24		0	
Phức Ampho mỡ (ABLC): 5 mg/kg IV						1-2,5		24			
Phức Ampho cholesteryl: 4 mg/kg IV						2,9		39			
Liposomal ampho B: 5,0 mg/kg IV						58 ± 21		7-10/100			
Caspofungin 70 mg IVx1, 50mg tiếp, ngày/lần							97	9-11		22-100	
Flucytosin 2,5 g po				x	78-90	30-40		3-6		60-100	Có
Azoles Fluconazole	400 mg po IV			x	90	6,7		20-50		50-94	Có
	800 mg po/IV			x	90	xấp xỉ 14		20-50			
Itraconazole	200 mg po		x		thấp	0,3-0,7	99,8	35		0	

THUỐC	LIỀU, ĐƯỜNG DÙNG	ĐỐI VỚI THUỐC DÙNG ĐƯỜNG UỐNG ⁷				Nồng độ đỉnh trong huyết tương (microga m/ml) ⁶	% gắn Protein	T1/2 trong huyết tương (h) ²	Tỉ lệ % bài xuất qua mật ³	% vào dịch não tủy ⁴ /máu	Khả năng thấm vào dịch não tủy có hiệu quả điều trị ⁵
		Trong bữa ăn	Ngoài bữa ăn ⁸	Trong/ Ngoài	% AB ¹						
Voriconazole	200 mg po		x		96	3	58				
KHÁNG LAO											
Ethambutol	25mg/kg po	x			80	2-6	10-30	4		25-50	Không
Isoniazid	300 mg po		x		100	3-5		0,7-4		20-90	Có
Pyrazinamid	20-25 mg/kg po			x	95	30-50	5-10	10-16	10.000	100	Có
Rifampicin	600mg po		x		70-90	4-32	80	1,5-5		7-56	Có
Streptomycin	1 g IV					25-50	0-10	2,5	10-60	0-30	Không; nội tủy mạc: 5-10 mg
CHỐNG KÝ SINH TRÙNG											
Albendazole	400mg po	x				0,5-1,6	70				
Atovaquone huyền dịch	750mg po				47	15	99,9	67		<1	Không
Dapson	100mg po			x	100	1,1		10-50			
Ivermectin	12mg po		x			0,05-0,08					
Mefloquin	1,25 g po	x				0,5-1,2	98	13-24 ngày			
Nitazoxanide	200mg po	x				3	99				
Proguanil ¹¹		x					75				
Pyrimethamin	25mg po			x	cao	0,1-0,3	87	96			
Praziquantel	20mg/kg po	x			80	0,2-2,0		0,8-1,5			
KHÁNG VIRUS											

THUỐC	LIỀU, ĐƯỜNG DÙNG	ĐỐI VỚI THUỐC DÙNG ĐƯỜNG UỐNG ⁷				Nồng độ đỉnh trong huyết tương (microga m/ml) ⁶	% gắn Protein	T1/2 trong huyết tương (h) ²	Tỉ lệ % bài xuất qua mật ³	% vào dịch não tủy ⁴ /máu	Khả năng thấm vào dịch não tủy có hiệu quả điều trị ⁵
		Trong bữa ăn	Ngoài bữa ăn ⁸	Trong/ Ngoài	% AB ¹						
Aciclovir	400mg po			x	10-20	1,21	9-33	2,5-3,5			
Adefovir	10mg po			x		0,02					
Famciclovir	500mg po			x	77	3-4	<20	2-3			
Foscarnet	60mg/kg IV					155		4		<1	Không
Ganciclovir	5mg/kg IV					8,3	1-2	3,5			
Oseltamivir	75mg po			x	75	0,65/3,5 ¹²	3	1-3			
Ribavirin	600mg po			x	64	0,8		44			
Rimantadin	100mg po			x		0,1-0,4		25			
Valacyclovir	1000mg po			x	55	5,6	13-18	3			
Valganciclovir	900mg po	x			59	5,6	1-2	4			

(Xem chú thích ở trang 242)

Thuốc	Liều, đường dùng	ĐỐI VỚI THUỐC DÙNG ĐƯỜNG UỐNG ⁷				Nồng độ đỉnh trong huyết tương mcg/ml ⁶	% gắn Protein	Nửa đời trong nội bào (giờ) ²	Nửa đời trong huyết tương (giờ) ²	Cytocrome P450
		Trong bữa ăn	Ngoài bữa ăn ⁸	Trong/ ngoài bữa ăn	%AB ¹					
THUỐC KHÁNG VIRUS HIV										

Abacavir	300mg po			x	83	2,9	50	3,3	1,5	
Amprenavir	1200mg po			x		6-9	90		7-11	Úc chế
Atazanavir	400mg po	x			"Tốt"	2,5	86		7	
Delavirdin	400mg po			x	85	19 ± 11	98		5,8	Úc chế
Didanosin	400mg EC ¹³ po		x		30-40	?	<5	25-40	1,4	
Efavirenz	600mg po		x		42	13mcM	99		40-55	Chủ vận/ Úc chế
Enfuvirtid	90mg sc				84	5	92		4	
Fosamprenavir	700mg + 100 ritonavir po			x		6	90		7,7	
Indinavir	800mg po		x		65	12,6mcM	60		1,2-2	Úc chế
Lamivudin	300mg po			x	86	2,6	<36	16	3,6	
Lopinavir	400mg po	x				9,6	98-99		5-6	Úc chế
Nelfinavir	750mg po	x			20-80	3-4	98		3,5-5	Úc chế
Nevirapin	625mg po			x	>90	2	60		25-30	Chủ vận
Ritonavir	300mg po	x			65	7,8	98-99		3-5	Chủ vận đặc hiệu
Saquinavir (gel)	400mg po (với ritonavir)	x			?	?	97		1-2	Úc chế
Stavudin	100mg XR ¹⁴ po			x	86	1,4	"thấp"	3,5	1	
Tenofovir	300mg po	x			39	0,12	<7	10-50	17	
Zalcitabin	0,75mg po			x	85	0,03		3	1,2	

Zidovudin	300mg po			x	60	1-2	<38	3	1,1	
-----------	----------	--	--	---	----	-----	-----	---	-----	--

CHÚ THÍCH:

- | | |
|---|----------------------|
| 1 % hấp thu ở điều kiện lý tưởng | |
| 2 Giả sử CrCl > 80ml/ phút | IV: Đường tĩnh mạch |
| 3 Nồng độ đỉnh trong mật - nồng độ đỉnh trong huyết tương x 100. Nếu để trống là không có dữ liệu | NUS: không dùng ở Mỹ |
| 4 Nồng độ trong dịch não tủy (CSF) trong trường hợp bị viêm. | MU: Triệu đơn vị |
| 5 Đánh giá dựa trên liều thuốc và khả năng hấp thu của tổ chức. Nồng độ CSF lý tưởng >= 10 trên MIC | IM: Tiêm bắp |
| 6 Tổng lượng thuốc được điều chỉnh theo tỷ lệ % gắn protein để xác định nồng độ thuốc tự do. | |
| 7 Chỉ áp dụng với các thuốc đường uống dùng cho người lớn, không áp dụng với các huyền dịch dùng cho trẻ em. | |
| 8 Thực phẩm làm giảm tỷ lệ và/hoặc mức độ hấp thu. | |
| 9 Cân nhắc nguy cơ co giật. | |
| 10 Tất cả các fluoroquinolon đường uống phải dùng trước từ 2 - 4 giờ nếu dùng sucralfate hoặc các cation đa trị: Ca ⁺⁺ , Fe ⁺⁺ , Zn ⁺⁺ | |
| 11 Dùng với avaquone (Malarone) để dự phòng sốt rét. | |
| 12 Oseltamivir/ Oseltamivir carboxylate. | |
| 13 EC = viên bao tan trong ruột. | |
| 14 XR = giải phóng kéo dài. | |

PHỤ LỤC 13

SỰ TƯƠNG HỢP GIỮA THUỐC VÀ DUNG DỊCH

	D5	D10	D5	NS	R	LR	Các dung dịch khác
--	----	-----	----	----	---	----	--------------------

			1/2S	S				
Acetazolamid	C	C	C	C	C	C	C	
Acid aminocaproic			C	C	C	C		Dextrose trong nước cất
Acid ascorbic	C				C	C	C	Dung dịch natri lactat
Acyclovir	C							
Alprostadiil	C	C			C			
Alteplase								Nước cất vô trùng pha tiêm
Amdinocilin	C	C	C	C	C	C	C	Dextrose 5% trong dung dịch ringer
Amikacin	C				C			
Ammonium Cl					C			Có thể thêm KCl vào dung dịch
Amphotericin B	C							
Ampicilin	C				C			
Amrinon lactat					C			Dung dịch nước muối 0,45%
Antithrombin III	C				C			Nước cất vô trùng pha tiêm
Azlocilin	C		C		C			
Atenolol	C				C			Dung dịch nước muối 0,45%
Aztreonam	C	C			C	C	C	Dung dịch Normosol - R
Bretylium tosylat	C				C			
Cefamandol	C				C			
Cefazolin	C				C			
Cefotetan	C				C			
Cefoxitin	C	C			C	C	C	Dung dịch Aminosol
Ceftrazidim	C		C	C	C	C	C	M/G Natri lactat
Ceftriaxon	C				C			
Cefuroxim	C		C	C		C		M/G Natri lactat

	D5	D10	D5		NS	R	LR	Các dung dịch khác
			1/2S	S				
Cephalothin	C				C	C	C	M/G Natri lactat
Cephapirin	C				C			
Chất ức chế Alpha1- proteinase								Nước cất vô trùng pha tiêm
Ciprofloxacin	C				C			
Cyclosporine	C				C			Chỉ dùng vật chứa bằng thủy tinh
Dobutamin	C				C			Natri lactate
Dopamin	C		C	C	C		C	Có thể Natri lactat
Doxycylin	C				C			Đường đơn 10%
Edetat Natri	C	C						Dung dịch nước muối đẳng trương
Ganciclovir	C				C	C	C	
Gentamicin	C				C			Dung dịch Normosol - R
Heparin natri	C	C			C	C		
Ifosfamid	C				C		C	Nước cất vô trùng pha tiêm
Isoproterenol	C			C	C	C		Đường đơn 5% & 10%
Kanamycin	C				C			
Metaraminol	C			C	C	C	C	Dung dịch Normosol - R
Methicilin	C			C				
Metoclopramid	C			C		C	C	
Mezlocilin	C	C	C	C	C	C	C	Đường Fructose 5%
Moxalactam	C	C	C	C	C	C	C	Có thể Natri lactat
Netilmicin	C	C		C	C	C	C	Dung dịch Normosol - R
Nor-epinephrin	C	C		C			C	

	D5	D10	D5		NS	R	LR	Các dung dịch khác
			1/2S	S				
Nitroglycerin	C	C			C			
Piperacilin	C			C	C		C	
Ritodrin	C							
Ticarcilin	C				C		C	
Tobramycin	C				C			
Vidarabin	C	C			C			

Ký hiệu:

C = Có tương hợp

D5 = Dextrose 5%

D10 = Dextrose 10%

R = Dung dịch Ringer

D5 1/2S = Dextrose 5% trong nước muối 0,45%

D5S = Dextrose 5% trong nước muối 0,9%

NS = dung dịch NaCl 0,9% (nước muối sinh lý)

LR = Dung dịch Ringer Lactate

Chú ý: Bảng này dựa trên những thông tin được cung cấp từ các nhà sản xuất.

PHỤ LỤC 14

SỰ TƯƠNG HỢP GIỮA CÁC THUỐC KHÍ PHA TRONG BƠM TIÊM

	Atropin	Butorphanol	Chlorpromazin	Cimetidin	Dimenhydrinat	Dimenhydramin	Fentanyl	Glycopyrrolat	Heparin	Hydroxyzin	Meperidin	Metoclopramid	Midazolam	Morphin	Nalbuphin	Pentazocin	Pentobarbital	Prochlorperazin	Promethazin	Ranitidin	Secobarbital	Thiopental
Atropin	Y	Y	Y	Y	M	M	M	Y	M	Y	Y	M	Y	M	Y	M	M	M	M	Y		
Butorphanol	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y			Y	M		Y	Y		Y	N	Y	Y			
Chlorpromazin	Y	Y	Y	N	N	M	M	Y	N	M	M	M	Y	M		M	N	Y	M	Y		N
Cimetidin	Y	Y	N	Y		Y	Y	Y	Y	Y	Y		Y	Y	Y	Y	N	Y	Y		N	
Dimenhydrinat	M	N	N		Y	M	M	N	M	N	M	M	N	M		M	N	N	N	Y		N
Dimenhydramin	M	Y		Y	M	Y		Y		M	M	Y	Y	M		M	N	M	M	Y		N
Fentanyl	M	Y	M		M	M	Y		M	Y	M	M	Y	M		M	N	M	M	Y		
Glycopyrrolat	Y		Y	Y	N	Y		Y		Y	Y		Y	Y		N	N	Y	Y	Y	N	N
Heparin	M		N		M		M		Y		N	M		N		N			N			
Hydroxyzin	Y	Y	M	Y	N	M	Y	Y		Y	M	M	Y	Y	Y	Y	N	M	M	N		
Meperidin	Y	M	M	Y	M	M	M	Y	N	M	Y	M	Y	N		M	N	M	Y	Y		N
Metoclopramid	M		M		M	Y	M		M	M	M	Y	Y	M		M		M	M	Y		
Midazolam	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y		Y	Y	Y	Y	Y	Y		N	N	Y	N		
Morphin	M	Y	M	Y	M	M	M	Y	N	Y	N	M	Y	Y		M	N	M	M	Y		N
Nalbuphin	Y			Y						Y			Y		Y		N	Y	Y	Y		

	Atropin	Butorphanol	Chlorpromazin	Cimetidin	Dimenhydrinat	Dimenhydramin	Fentanyl	Glycopyrrolat	Heparin	Hydroxyzin	Meperidin	Metoclopramid	Midazolam	Morphin	Nalbuphin	Pentazocin	Pentobarbital	Prochlorperazin	Promethazin	Ranitidin	Secobarbital	Thiopental
Pentazocin	M	Y	M	Y	M	M	M	N	N	Y	M	M		M		Y	N	M	Y	Y		
Pentobarbital	M	N	N	N	N	N	N	N		N	N	N	N	N	N	N	Y	N	N			Y
Prochlorperazin	M	Y	Y	Y	N	M	M	Y		M	M	M	N	M	Y	M	N	Y	M	Y		N
Promethazin	M	Y	M	Y	N	M	M	Y	N	M	Y	M	Y	M	Y	Y	N	M	Y	Y		N
Ranitidin	Y		Y		Y	Y	Y	Y		N	Y	Y	N	Y	Y	Y		Y	Y	Y		
Secobarbital				N				N													Y	
Thiopental			N		N	N		N			N			N			Y	N	N			Y

Từ khoá:

Y = Tương hợp trong bơm tiêm

N = Tương kỵ, không nên pha trộn trong bơm tiêm

M = Tương hợp vừa phải, nên tiêm ngay sau khi pha trộn

Ô trống = Chưa có thông tin về sự tương hợp này

PHỤ LỤC 15

HƯỚNG DẪN VỀ SỰ TƯƠNG HỢP GIỮA CÁC THUỐC

	Aminophylin	Amphotericin B	Ampicilin	Atropin	Calci gluconat	Carbenicilin	Cefazolin	Cimetidin	Clindamycin	Diazepam	Dopamin	Epinephrin	Erythromycin	Fentanyl	Furosemid	Gentamicin	Glycopyrrrolat	Heparin sodium	Hydrocortison	Hydroxyzin	Levartterenol	Lidocain	Meperidin	Morphin	Nitroglycerin	Pentobarbital	Potassium chlorid	Sodium bicarbonat	Tetracyclin	Vancomycin	Verapamil	Vitamin B & C complex
Aminophylin	*		Y		Y	N	N		N	Y	Y	N	N					Y	Y	N	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	N
Amphotericin B		*	N		N	N		N			N					N		Y	Y			N					N	Y	N		N	
Ampicilin	Y	N	*	N	N	Y	Y		N		N		N			N		Y	N			Y					Y		N		Y	Y
Atropin			N	*				Y		N		N		Y			Y	N		Y	N		Y	Y		N	Y	N			Y	Y
Calci gluconat	Y	N	N		*		N		N		Y	N	Y					Y	Y		Y	Y					Y	N	N	Y	Y	Y
Carbenicilin	N	N	Y			*		Y	Y		Y	N	N			N			Y		N	Y					Y		N		Y	N
Cefazolin	N		Y		N		*	N		Y			N			N			Y		N	N				N	Y		N		Y	Y
Cimetidin		N		Y		Y	N	*	Y			Y	Y		Y	Y		Y			Y	Y				N	Y		Y	Y	Y	Y
Clindamycin	N		N		N	Y		T	*							Y		Y	Y							N	Y	Y			Y	Y
Diazepam	Y			N			Y			*		N			N		N	N		N	N	N	N	N		N	N	N			Y	N
Dopamin	Y	N	N		Y	S					*					N		Y	Y			Y			Y		Y		Y		Y	Y
Epinephrin	N			N	N	N		Y		N		*	N		N			Y			N	N	Y				N	N			Y	Y

	Aminophylin	Amphotericin B	Ampicilin	Atropin	Calci gluconat	Carbenicilin	Cefazolin	Cimetidin	Clindamycin	Diazepam	Dopamin	Epinephrin	Erythromycin	Fentanyl	Furosemid	Gentamicin	Glycopyrrolat	Heparin sodium	Hydrocortison	Hydroxyzin	Levartterenol	Lidocain	Meperidin	Morphin	Nitroglycerin	Pentobarbital	Potassium chlorid	Sodium bicarbonat	Tetracyclin	Vancomycin	Verapamil	Vitamin B & C complex	
Erythromycin	N		N		Y	N	N	Y				N	*					N	Y			Y				N	Y	Y	N	Y	Y	N	
Fentanyl				Y										*						Y			Y	Y		N							
Furosemid								Y		N		N			*	N		Y			N				Y			Y		N		Y	Y
Gentamicin		N	N			N	N		Y		Y				N	*		N													Y	Y	
Glycopyrrolat				Y						N							*			Y		Y	Y	Y		N		N					
Heparin sodium	Y	Y	Y	N	Y			Y	Y	N	Y	Y	N		Y	N		*	N	N	Y	Y	N	N				Y	Y	N	N	Y	Y
Hydrocortison	Y	Y	N		Y	Y	Y		Y		Y		Y					N	*		Y	Y				N	Y	Y	N	Y	Y	Y	
Hydroxyzin	N			Y						N				Y			Y	N		*		Y	Y	N		Y						N	
Levartterenol	N			N	Y	N	N	Y		N		N			N			Y	Y		*					N	Y		Y		Y	Y	
Lidocain	Y	N	Y		Y	Y	N	Y		N	Y	N	Y				Y	Y	Y	Y		*			Y	Y	Y	Y	Y		Y	Y	
Meperidin	N			Y						N		Y		Y			Y	N		Y			*	N		N		N			Y		
Morphin	N			Y						N				Y			Y	N		Y			N	*		N	Y	N			Y	Y	
Nitroglycerin	Y										Y				Y							Y			*						Y		
Pentobarbital	Y			N			N	N	N	N			N	N			N		N	N	N	Y	N	N		*		N	N	N	Y		
Kali clorid	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y		Y			Y	Y		Y	Y		Y			*	Y	Y	Y	Y		
Natri bicarbonat	Y	Y		N	N				Y	N		N	Y				N	Y	Y			Y	N	N		N	Y	*	N	N	Y	N	

	Aminophyllin	Amphotericin B	Ampicilin	Atropin	Calci gluconat	Carbenicilin	Cefazolin	Cimetidin	Clindamycin	Diazepam	Dopamin	Epinephrin	Erythromycin	Fentanyl	Furosemid	Gentamicin	Glycopyrrrolat	Heparin sodium	Hydrocortison	Hydroxyzin	Levartterenol	Lidocain	Meperidin	Morphin	Nitroglycerin	Pentobarbital	Potassium chlorid	Sodium bicarbonat	Tetracyclin	Vancomycin	Verapamil	Vitamin B & C complex
Tetracyclin	N	N	N		N	N	N	Y			Y		N		N			N	N		Y	Y				N	Y	N	*			Y
Vancomycin	N				Y			Y					Y					N	Y							N	Y	N		*	Y	Y
Verapamil	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y		Y	Y		Y	Y		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y		Y	*	Y
Vitamin B & C complex	N		Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	N		Y	Y		Y	Y	N	Y	Y		Y				N	Y	Y	Y	*

Ký hiệu:

Y = Tương hợp

N = Tương kỵ

Ô trống = Chưa có thông tin về sự tương hợp này

Chú ý:

Sự tương hợp giữa hai hay nhiều thuốc trong dung dịch phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Ví dụ: Bản chất dung dịch, nồng độ thuốc trong dung dịch và phương pháp pha trộn (trong chai, trong bơm tiêm hay ống chữ Y...). Vì vậy, chỉ nên sử dụng bảng này như một hướng dẫn chung về sự tương hợp giữa các thuốc. Trước khi pha trộn bất kỳ thuốc nào, cán bộ y tế nên tham khảo các nguồn thông tin phù hợp và tin cậy để có thể chắc chắn rằng giữa các thuốc có xảy ra tương kỵ hay không.

PHỤ LỤC 16

PHỔ TÁC DỤNG CỦA KHÁNG SINH

Kháng sinh Vi khuẩn	Gen Tob Ami	Tet Dox Min	Chl	Rif	Nal	Nor Cif	Cli	Ery	Fus	Van	Sul	Tri	Met Tin	Pen	Flu Clo	Amp Amo	Tic Pip Azl	Aug	Clt CzI Clx	Cfu Cmd	Cfx Ctt	Ctx Ctr	Ctz	Imi	Azt
Staphylococcus aureus (Tụ cầu vàng)	+	+/-	+	+	-	+	+	+/-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
MRSA (Tụ cầu vàng kháng Methicilin)	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Staphylococcus saprophyticus	+	+/-	+	+	-	+	-	+/-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Coag - neg Staphylococci Tụ cầu Coagulase (-)	+/-	+/-	+	+	-	+	+/-	+/-	+	+	+/-	+/-	-	-/+	+/-	-/+	-/+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-
Streptococcus pyogenes (liên cầu nhóm A tan máu beta)	-	+/-	+	+	-	B	+	+	B	+	+/-	+/-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Streptococcus nhóm A, B, C, G																									
Streptococcus pneumoniae (phế cầu)																									
Streptococcus viridans	-	+/-	+	+	-	B	+	+	B	+	+/-	+/-	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-
Enterococcus spp. (cầu khuẩn đường ruột).	-	+/-	+	-	-	B	-	B	B	+	(+)	(+)	-	+	-	+	B	+	-	-	-	-	-	+	-
Listeria monocytogenes	?	?	+	?	-	?	?	?	?	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-
Bacillus cereus	?	+/-	?	+	-	+	+/-	+/-	+	+	?	?	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-
Corynebacterium JK, D2	?	-	?	+	-	+	-	-/+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	?	-
Gardinerella vaginalis	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

Kháng sinh Vi khuẩn	Gen Tob Ami	Tet Dox Min	Chl	Rif	Nal	Nor Cif	Cli	Ery	Fus	Van	Sul	Tri	Met Tin	Pen	Flu Clo	Amp Amo	Tic Pip Azl	Aug	Clf Czl Cix	Cfu Cmd	Cfx Ctt	Ctx Ctr	Ctz	Imi	Azt
Escherichia coli *	+	+/-	+	-	+	+	-	-	-	-	+/-	+/-	-	-	-	+/-	+/-	+	+	+	+	+	+	+	+
Proteus mirabilis*	+	+/-	+	-	+	+	-	-	-	-	+/-	+/-	-	-	-	+/-	+/-	+	+	+	+	+	+	+	+
Klebsiella spp.*	+	+/-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Citrobacter diversus*	+	+/-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Enterobacter spp.*	+	+/-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+/-	-	-	-	-	+/-	+/-	+	+
Citrobacter freundii*	+	+/-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+/-	-	-	-	-	+/-	+/-	+	+
Serratia spp.*	+	+/-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+/-	-	-	-	-	+/-	+/-	+	+
Morganella morganii*	+	+/-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+/-	-	-	-	-	+/-	+/-	+	+
Proteus vulgaris*	+	+/-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+/-	-	-	-	-	+/-	+/-	+	+
Providencia spp.*	+	+/-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+/-	-	-	-	-	+/-	+/-	+	+
Salmonella spp.*	+	+/-	+/-	-	+	+	-	-	-	-	+	+/-	+/-	-	-	+/-	+/-	+	+	+	+	+	+	+	+
Shigella spp.*	+	+/-	+/-	-	+	+	-	-	-	-	+	+/-	+/-	-	-	+/-	+/-	+	+	+	+	+	+	+	+
Yersinia enterocolitica	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+/-	-	+	+	+	+	+	+
Pseudomonas aeruginosa (trực khuẩn mủ xanh)	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+/-	-	-	-	-	-	+	+	+
Pseudomonas pseudomallei	?	?	+	-	?	?	-	-	-	-	?	?	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	?	?
Acinetobacter spp.	+/-	-/+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	+/-	+/-	+	+
Vibrio spp. (Vi khuẩn tả)	+	+/-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+/-	+/-	+	+/-	+/-	+	+	+	+	+
Aeromonas spp.	+	+/-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+/-	+/-	+	+	+	+	+
Xantho. maltophilia	-	-	?	-	-	B	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/+	-	-

Kháng sinh Vi khuẩn	Gen Tob Ami	Tet Dox Min	Chl	Rif	Nal	Nor Cif	Cli	Ery	Fus	Van	Sul	Tri	Met Tin	Pen	Flu Clo	Amp Amo	Tic Pip Azl	Aug	Clt CzI Clx	Cfu Cmd	Cfx Ctt	Ctx Ctr	Ctz	Imi	Azt
Haemophilus influenzae	+	+	+	+	?	+	-	B	-	-	+	+	-	-	-	+/-	+/-	+	-	+	+	+	+	+	+
Bacteroides fragilis (Trực khuẩn Gram - âm kỵ khí)	-	+/-	+	-	-	-	+	-/+	-	-	?	?	+	-	-	-	B	+	-	-	+	-	-	+	-
Trực khuẩn Gram - âm kỵ khí khác	-	+/-	+	-	-	-	+	+	+/-	-	?	?	+	+/-	-	+/-	+/-	+	+	+	+	+	+	+	-
Trực khuẩn Gram - dương kỵ khí	-	+/-	+	?	-	-	+	+	+	+	?	?	+/-	Chú thích: * : Các trực khuẩn đường ruột, Gram - âm + : > 90% nhạy cảm +/- : 50 - 90% nhạy cảm -/+ : 10 - 50% nhạy cảm - : < 10% nhạy cảm (+) : Có hoạt tính invitro, chưa rõ tác dụng invivo B : Ranh giới nhạy cảm ? : Không có số liệu											
Clostridium difficile	-	-	?	?	-	-	-	-	+	+	?	?	+												
Neisseria meningitidis (não mô cầu)	+	+	+	+	?	+	?	?	+	-	+	-	-												
Neisseria gonorrhoeae (lậu cầu)	+	+/-	+	+	+	+	?	?	+	-	+	-	-												
Branhamella (Moraxella) catarrhalis	+	+	+	+	?	+	?	+	+	-	+	-	-												
Bordetella pertussis (Trực khuẩn ho gà)	+	+	+	?	?	?	?	+	+	-	?	?	-												
Campylobacter jejuni/ coli/ lari	+	+	+	?	B/-	B/-	?	+	?	-	+	+	-												
Legionella pneumophila	-	(+)	(+)	+	?	+	?	+	+	?	-	-	-												
Nocardia spp.	?	-/+	?	?	?	?	?	?	+/-	?	+	?	-												
Mycoplasma spp.	?	+	?	?	?	B	?	+	?	-	?	?	-												
Ureaplasma spp.	?	-	?	-	?	B	?	+	-	-	?	?	-												
Chlamydia spp.	?	+	?	?	?	B	?	+	?	-	?	?	-												
Rickettsia/ Coxiella	?	+	+	?	?	?	?	?	?	-	?	?	-												

TÊN KHÁNG SINH VIẾT TẮT

Viết tắt	Tên kháng sinh	Viết tắt	Tên kháng sinh	Viết tắt	Tên kháng sinh
Gen	Gentamicin			Fus	Acid fusidic
Tob	Tobramycin	Pen	Penicilin G và V		
Ami	Amikacin				
Tet	Tetracyclin,	Flu	Flucloxacilin,	Van	Vancomycin
Dox	Doxycyclin,	Clo	Cloxacilin		
Min	Minocyclin				
Chl	Cloramphenicol	Amp	Ampicilin,	Sul	Sulfamethoxazol
		Amo	Amoxicilin		
Rif	Rifampicin	Tic	Ticarcilin,	Tri	Trimethoprim
		Pip	Piperacilin		
		Azl	Azlocilin		
Nal	Acid nalidixic	Aug	Augmentin	Cfu	Cefuroxim,
				Cmd	Cefamandol
Nor	Norfloxacin,	Clt	Cephalothin,	Cfx	Cefoxitin
Cif	Ciprofloxacin	Czl	Cephazolin,	Ctt	Cefotetan
		Clx	Cephalexin		
				Ctx	Cefotaxim,
Cli	Clindamycin			Ctr	Ceftriaxon
				Ctz	Ceftazidim
Ery	Erythromycin			Imi	Imipenem
				Azt	Aztreonam
Met	Metronidazol				
Tin	Tinidazol				

TRẢ LỜI BÀI TẬP

PHẦN I: PHÂN TÍCH ĐƠN THUỐC

ĐƠN THUỐC SỐ 1

1. Vi khuẩn thường thường hay gây viêm phế quản là *Streptococcus pneumonia* và *Hamophilus influenzae*. Kháng sinh lựa chọn hợp lý nếu như không có kháng thuốc, hiện nay erythromycin đã kháng nhiều với 2 vi khuẩn này. Nên dùng amoxicilin (hoặc amoxicilin + acid clavulanic) 500mg x 3 lần/ ngày
2. Khi nồng độ theophyllin trong máu > 20µg/ml sẽ xuất hiện phản ứng có hại (ADR): nôn, buồn nôn, đau đầu, tim đập nhanh, hạ huyết áp, loạn nhịp thất, chết. Nếu nồng độ > 25 µg/ml, nguy cơ nguy hiểm của ADR > 85%. Khi dùng theophyllin phối hợp với erythromycin, ciprofloxacin, cimetidin, diltiazem, norfloxacin sẽ xuất hiện tương tác thuốc gây tăng nồng độ của theophyllin trong máu, dẫn đến phản ứng có hại của theophyllin (mặc dù ở liều điều trị). Khắc phục tốt nhất là dùng salbutamol thay theophyllin. Nếu giữ theophyllin thì không dùng erythromycin, vì erythromycin ức chế chuyển hóa theophyllin gây tăng nồng độ theophyllin trong máu.

ĐƠN THUỐC SỐ 2

1. Peflacin thận trọng khi dùng cho người bệnh thiểu năng gan hoặc suy thận. Phải giảm liều thuốc, dẫn khoảng cách đưa thuốc và theo dõi creatinin của người bệnh này. Với bệnh nhân vàng da liều 1 ống x 1 lần trong 36h. Bệnh nhân vàng da cổ chướng này dùng liều 1 ống x 1 lần x 48h.
2. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu chủ yếu do *E. coli*. Nếu nhiễm trùng đường tiết niệu trên người bệnh xơ gan cổ chướng mức độ nặng, ta có thể dùng một cephalosporin không chuyển hoá qua gan điều trị sẽ tốt hơn dùng peflacin. Theo thông tin sự kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh năm 2002, và được động học của một số thuốc ta có thông tin sau:

Thuốc	Độ nhạy cảm của <i>E.coli</i> trong nước tiểu %	Thải qua đường niệu ở dạng còn hoạt tính %
Ceftazidim	92,2	80 - 90
Ceftriaxon	78,2	40 - 65
Cefotaxim	75,5	50
Cefuroxim	39,0	95

Vậy chọn **ceftazidim** (có độ nhạy cảm với *E.coli* nước tiểu cao, đồng thời có tỉ lệ thải trừ qua đường niệu dưới dạng không chuyển hoá cao) để điều trị cho người bệnh này. Chú ý giảm liều với bệnh nhân suy giảm chức năng gan, thận.

Không dùng methionin cho bệnh nhân xơ gan, vì methionin chỉ tăng phá vỡ tế bào gan, không có tác dụng bảo vệ (bằng chứng đã được đưa ra phía trên)

ĐƠN THUỐC SỐ 3

1. Thuốc nhóm fluoroquinolon chống chỉ định cho trẻ em và thiếu niên, vì có thông báo gây bệnh khớp cho trẻ em chưa trưởng thành (Dược thư quốc gia trang 743). Do đó chọn peflacin điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu cho bé 12 tuổi là không hợp lý.
2. Lựa chọn kháng sinh hợp lý tham khảo trả lời tại phần 2 đơn số 2

ĐƠN THUỐC SỐ 4

1. Gentamicin dùng đồng thời với cefuroxim gây tương tác mức độ 4 tăng độc tính với thận và tai. Chỉ sử dụng kết hợp khi có nhiễm khuẩn nặng, đây là kê đơn ngoại trú do đó có thể một viêm phổi chưa nặng lắm, cần cân nhắc giữa lợi ích điều trị và nguy cơ độc tính với thận, nhất là trên người bệnh có hội chứng thận hư.
2. Liều của cả hai thuốc trên cho người bệnh có hội chứng thận hư không hợp lý. Để tính liều phù hợp cần xét nghiệm độ thanh thải creatinin, làm căn cứ giảm liều gentamicin và liều cefuroxim

ĐƠN THUỐC SỐ 5

1. Sidefol chứa 350mg sắt furamat, 1,5mg acid folic, 15mcg vitamin B12, 1,5mg vitamin B6, 1,5mg đồng sunfat, 150mg vitamin C. Vậy có nên tiếp tục kê vitamin C nữa hay không?
2. Sắt furamat (một thành phần của sidefol) làm giảm hấp thu tetracyclin (do tạo phức). Có thể khắc phục tránh tạo phức giữa hai thuốc này là uống hai thuốc tối thiểu cách nhau 2h.
3. Tác nhân gây nhiễm trùng trên da thường là *Staphylococcus aureus* (tụ cầu vàng) và *Staphylococcus epidermidis* (tụ cầu da). Có thể dùng amoxicilin hoặc cloxacilin điều trị tốt hơn dùng tetracyclin.

ĐƠN THUỐC SỐ 6

1. Vi khuẩn *Streptococcus mutan*, Streptococi, Fusobacterium, Actinomyces, và Bacteroides thường gây nhiễm khuẩn răng miệng. Do vậy tốt nhất là chọn metronidazol để điều trị Bacteroides, và spiramycin (hoặc dùng erythromycin) để điều trị các vi khuẩn khác.
2. Vitamin C uống cùng ampicilin làm giảm tác dụng của ampicilin. Sinh khả dụng của ampicilin kém, do đó dạng viên đã bị loại ra khỏi Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam lần thứ 4-1999

ĐƠN THUỐC SỐ 7

1. Cimetidin ức chế chuyển hoá của nifedipin (Adalat) theo cơ chế chuyển hoá nifedipin thông qua ức chế enzym cytochrom P450, gây tăng tác dụng hạ áp của nifedipin do đó phải giảm liều khi dùng phối hợp (Dược thư quốc gia Việt Nam trang 733)
2. Uống cimetidin một liều duy nhất trước khi đi ngủ (với người bệnh loét dạ dày tá tràng). Atapulgit uống trước bữa ăn 30 phút. Adalat uống xa và trước khi uống Atapulgit để đảm bảo hấp thu Adalat.

ĐƠN THUỐC SỐ 8

1. Prednisolon có tác dụng hạ kali máu dễ đưa đến độc tính của digitalis
2. Thận trọng khi phối hợp prednisolon và nifedipin, theo dõi kali huyết và điện tâm đồ, theo dõi rối loạn tâm thần nếu dùng prednisolon liều cao và kéo dài ngày

ĐƠN THUỐC SỐ 9

1. Prednisolon kết hợp với fraci-parin tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hoá.
2. Tác dụng gây loét dạ dày của prednisolon là do ức chế tổng hợp prostaglandin, và như vậy làm mất tác dụng của prostaglandin trên đường tiêu hoá, tức là làm mất tác dụng ức chế acid dạ dày và bảo vệ niêm mạc dạ dày (Dược thư quốc gia trang 810), chứ không chỉ đơn thuần là tác dụng trực tiếp lên dạ dày, do đó việc sử dụng Maalox với mục đích chống tác dụng gây loét dạ dày của prednisolon là không hợp lý.

ĐƠN THUỐC SỐ 10

1. Viêm mũi bội nhiễm thường do *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae*. Chú ý hiện nay *Streptococcus pneumonia* có tỉ lệ kháng 40% với erythromycin, nên khi chọn erythromycin cần lưu ý đến tình hình kháng thuốc tại địa phương
2. Erythromycin ức chế hệ men chuyển hoá của gan, ức chế chuyển hóa astemizol làm tăng nồng độ astemizol trong máu do đó làm tăng nguy cơ loạn nhịp. Để tránh tương tác hướng dẫn người bệnh uống hai thuốc này cách nhau ít nhất 2h

PHẦN II: PHÂN TÍCH SỬ DỤNG THUỐC TRONG CÁC CA LÂM SÀNG

BỆNH ÁN SỐ 1

1. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu thường gây nên bởi *Enterococcus* (liên cầu đường ruột), kỵ khí, *E.coli*. Hợp lý là dùng ampicilin (điều trị enterococcus) kết hợp với gentamicin (điều trị *E.coli*) và metronidazol (điều trị kỵ khí Gram - âm). Như vậy cần bổ xung thêm metronidazol.
2. Gentamicin nên dùng tổng liều 1 lần trong ngày đạt hiệu quả cao và giảm độc với tai và thận
3. Liều gentamicin với người bệnh có creatinin 177micromol/l (tương đương với suy thận độ 2), vậy cần giảm liều:

- Liều gentamicin nếu người bệnh có chức năng thận bình thường là:

$$3 \text{ mg} \times 43,5\text{kg} = 130,5\text{mg}/24\text{h}$$

- Tính: $\text{Clcr} = (140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng}/0,8 \times \text{Cr máu}$

- Liều mới cho người bệnh là:

$$\text{Liều qui định} \times \% \text{ Clcr} = 3\text{mg/kg} \times 0,37 = 1,1\text{mg/kg}$$

$$\text{Vậy liều 24h} = 1,1 \text{ (mg/kg)} \times 43,5 \text{ kg} = 48\text{mg}$$

Như vậy người bệnh này dùng gentamicin 40 mg x một ống/ ngày là hợp lý, bác sĩ chỉ định 2 ống gentamicin 80mg tương đương với 160mg như vậy liều gấp 3 lần cho người bệnh này.

BỆNH ÁN SỐ 2

1. Vi khuẩn thường gây nhiễm trùng đường mật và gan thường là *E.coli*, liên cầu đường ruột và kỵ khí, do đó cần dùng *gentamicin kết hợp với ampicilin và metronidazol ngay từ ngày đầu để điều trị*. Dùng *cefadin không hợp lý* do thuốc nhóm cephalosporin không có tác dụng với liên cầu đường ruột.
2. Thuốc nhóm aminoglycosid dùng tổng liều một lần/ ngày sẽ đạt hiệu quả vì hiệu quả phụ thuộc nồng độ đỉnh/MIC, dùng tổng liều 1 lần/ngày có nồng độ đỉnh cao hơn 2 lần/ngày. Tác dụng độc phụ thuộc AUC (càng lớn càng độc) AUC tiêm một lần/ngày < AUC tiêm 2 lần/ngày, do đó dùng tổng liều 1 lần/ngày ít độc hơn tiêm 2 lần/ngày
3. Khi bị tổn thương tế bào gan có khả năng tăng sinh để hoạt động bù.

BỆNH ÁN SỐ 3

1. Bệnh nhân ho thúng thảng, không sốt, kéo dài. Cần làm các xét nghiệm cần thiết để kiểm tra lao.
2. Bệnh nhân viêm phế quản, không sốt, thường do virus, nếu bệnh nhân viêm phế quản có sốt, cần làm công thức máu xác định số lượng bạch cầu. Nếu số lượng bạch cầu tăng (bạch cầu đa nhân trung tính tăng) thì thường do nhiễm khuẩn (vi khuẩn thường gặp ở người lớn là *Haemophilus influenzae* hoặc *Streptococcus pneumoniae*), lúc này mới cần dùng kháng sinh. Nếu số lượng bạch cầu không tăng, số lượng bạch cầu đa nhân trung tính không tăng thì thường là do virus. Khuyến cáo không nên dùng kháng sinh điều trị virus.
3. Thông tin về sự kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh năm 2002 cho thấy *Haemophilus influenzae* hoặc *Strep. pneumoniae* còn nhạy cảm với ampicilin. Với người già 67 tuổi, chức năng thận đã suy giảm dùng liều và khoảng cách như trên là hợp lý.
4. Không nên dùng Tecpincor vì thành phần có codein ức chế trung tâm ho, không long đờm, nên dùng thuốc ho long đờm

BỆNH ÁN SỐ 4

1. Nguyên nhân gây viêm tai thường do *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, hoặc *Haemophilus influenzae*, hiện nay *penicilin G* còn ít nhạy cảm với các vi khuẩn này, tốt hơn nên chọn cloxacilin còn nhạy cảm cao với các vi khuẩn này.
2. Bác sĩ chỉ định clopheniramin cùng với depersolon có lẽ muốn phòng chống sốc phản vệ của penicilin G, điều đó không hợp lý vì tỉ lệ gặp sốc phản vệ là 1/50.000, trong khi đó sử dụng corticoid ức chế miễn dịch, tạo điều kiện cho vi khuẩn, nấm phát triển mạnh mẽ, những nhiễm khuẩn tiềm tàng sẽ bùng phát, nhất là lao. Cần cân nhắc dùng depersolon và clopheniramin ở trường hợp này.

BỆNH ÁN SỐ 5

1. Trường hợp này thai nhi chết lưu do sử dụng 10 ngày nitrofurantoin. Nitrofurantoin gây độc cho thai nhi ở 3 tháng cuối của thai kỳ (có thể gây tan huyết sơ sinh).
2. Phụ nữ mang thai các niệu quản bị mở rộng, ứ trệ nước tiểu do thai nhi chèn ép dễ bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm bàng quang, sau đó rất dễ dẫn đến viêm thận - bể thận. Nhiễm khuẩn niệu có thể dẫn tới nhiễm khuẩn rau thai sau đó có thể viêm rau thai gây ứ nước và phù làm chết thai. Nếu không tử vong, trẻ cũng có thể bị đẻ non và nhiễm khuẩn *E.coli* nặng. Vậy cần điều trị cho thai phụ viêm bàng quang (khi mang thai 4 tháng)
3. Liều dùng thuốc với phụ nữ có thai liều cao hơn liều thường dùng, vì trong thai kỳ lưu lượng máu trong thận tăng đáng kể với hoạt động lọc của cầu thận (tăng do tác động của hoóc môn). Do vậy kháng sinh được thải nhanh hơn ở phụ nữ có thai, liều dùng do vậy cũng tăng ít nhất 50%, đôi khi cần liều gấp đôi, vì thể tích phân bố cũng tăng ở phụ nữ có thai. Nếu muốn điều trị cho cả mẹ và con cần cân nhắc sự cản trở của rau thai đối với kháng sinh.
4. Chọn thuốc điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu cho phụ nữ mang thai: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu nguyên nhân chính là vi khuẩn Gram - âm *E.coli*. Nếu thai phụ có triệu chứng nhiễm khuẩn huyết cần chọn thuốc có tác dụng với *E.coli* trong nước tiểu và cả trong máu, nhưng phải đảm bảo an toàn cho thai nhi.

Do vậy chọn thuốc **nhóm cephalosporin thế hệ 3**: có tác dụng với cả vi khuẩn Gram (+) và Gram (-) và an toàn cho thai nhi.

Để chọn được thuốc cụ thể cần xem xét 3 khía cạnh:

- Thuốc có độ nhạy cảm cao với *E.coli* trong nước tiểu và cả *E.coli* trong máu (vì đề phòng nguy cơ nhiễm khuẩn huyết)
- Tỉ lệ % thuốc thải qua đường niệu ở dạng còn hoạt tính cao.
- Thuốc nào đáp ứng được 2 yêu cầu trên được chọn. Căn cứ thông tin sự kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh năm 2002 và dược động học của một số thuốc nhóm cephalosporin thế hệ 3 ta lập bảng sau:

Thuốc	Độ nhạy cảm của <i>E.coli</i> trong nước tiểu %	Độ nhạy cảm của <i>E.coli</i> trong bệnh phẩm khác %	Thải qua đường niệu dạng còn hoạt tính %
Ceftazidim	92,2	71,1	80 - 90
Ceftriaxon	78,2	54,9	40 - 60
Cefotaxim	75,5	64,7	50
Cefuroxim	39,0	26,0	95

Theo bảng so sánh trên ta chọn Ceftazidim điều trị cho thai phụ nhiễm khuẩn đường tiết niệu có nguy cơ nhiễm khuẩn huyết do *E.coli*

BỆNH ÁN SỐ 6

1. Dùng SAT là không cần thiết vì bệnh nhân không có nguy cơ bị uốn ván. Nhiễm khuẩn ở da, mô thường do *Staphylococcus aureus*, hoặc do *Staphylococcus epidermic* (tụ cầu da) nên sử dụng cephalosporin thế hệ 1 hoặc cloxacilin, hoặc oxacilin tốt hơn dùng lincomycin (lincomycin có tác dụng phụ gây viêm ruột kết). Nếu do tiêm trước đó gây áp xe thường do các chủng kỵ khí, nên dùng kết hợp với metronidazol.
2. Tác dụng không mong muốn của lincomycin là gây viêm ruột kết. Nguyên nhân do lincomycin diệt một số vi khuẩn tại ruột làm mất cân bằng vi hệ dẫn đến *Clostridium difficile*, *Pseudomembrane colitis* phát triển nhanh sinh ra độc tố gây viêm ruột kết

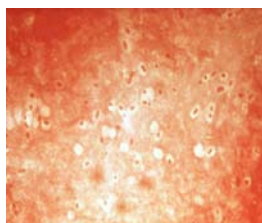
BỆNH ÁN SỐ 7

1. Ngày đầu dùng ampicilin. Ngày thứ 2 dùng gentamicin, ngày thứ 3 mới thêm metronidazol. Với nhiễm trùng sản khoa ngay từ ngày đầu tiên đã phải phối hợp ampicilin + gentamicin + metronidazol vì có các vi khuẩn Gram (-), kỵ khí và Streptococcus; và nên dùng Oxytoxin ngay từ ngày đầu.
2. Chẩn đoán ngay từ ngày đầu là viêm khớp nhưng 6 ngày sau mới thêm penicilin G 1triệu đơn vị x 2 lọ x 3 ngày, dùng tiêm 2 lần/ ngày chưa hợp lý cần dùng 4 lần/ ngày và chưa đủ ngày điều trị viêm khớp.

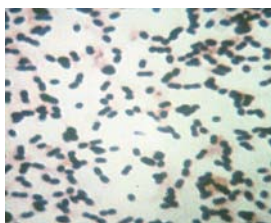
BỆNH ÁN SỐ 8

Vi khuẩn gây viêm màng não mủ và kháng sinh lựa chọn điều trị hiện nay theo thông tin sự kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh năm 2002 ta có thể chọn như sau: (chú ý cần cân nhắc kỹ tình hình kháng tại từng địa phương và theo dõi đáp ứng lâm sàng và kết quả xét nghiệm của người bệnh khi dùng thuốc)

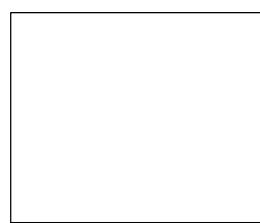
Bệnh nhân viêm màng não mủ Chọc dịch não tủy tìm vi khuẩn



VK MÀU ĐỎ



VK MÀU TÍM



VK KHÔNG MÀU

Vi khuẩn: *H. influenzae*, *E.coli*,
Klebsiella, Não mô cầu

Điều trị: *E.coli*, *Klebsiella*:
Ceftazidime

(CSF/BLOOD= 20-40%) .

H. influenzae : cefuroxim.

(CSF/BLOOD= 17-88%)

Não mô cầu: penicilin G

(CSF/BLOOD = 5-10%) hoặc

ampicilin (CSF/BLOOD = 13-14%)

Vi khuẩn: *S.pneumoniae*

Điều trị: Cephalosporin
thế hệ II và III đều có tác
dụng CSF/BLOOD (%)

cefotaxime 10%

ceftriaxone 8-16%

cefuroxime 17-88%

Vi khuẩn: *Listeria*

Điều trị:

Penicilin (CSF/BLOOD= 5-10%)
hoặc ampicilin

(CSF/BLOOD = 13-14%)

Cephalosporin không có tác
dụng

CSF/BLOOD: Nồng độ thuốc trong dịch não tủy/ Nồng độ thuốc trong máu)

Người bệnh này đã xác định nguyên nhân do ***Streptococcus pneumoniae*** thì chọn kháng sinh cefotaxim điều trị là hợp lý.

Nhưng phương án tối ưu là chọn **ceftriaxone** vì có **CSF/BLOOD** và **T1/2** lớn hơn **cefotaxim**.

Chú ý:

1. Sau khi dùng thuốc 24h hoặc 36h sau chọc dịch não tủy nhuộm Gram để kiểm tra chọn kháng sinh hợp lý chưa:

- Nếu vẫn còn vi khuẩn màu tím (phế cầu kháng beta-lactam), cần dùng vancomycin hoặc vancomycin + rifampicin liều cao để điều trị
- Nếu vẫn còn vi khuẩn màu đỏ (Gram-âm kháng beta-lactam) cần tăng liều thuốc và tăng số lần đưa thuốc trong ngày, hoặc vancomycin hoặc vancomycin + rifampicin liều cao điều trị.

2. Thứ tự đưa kháng sinh và corticoid:

Có thể vi khuẩn không kháng kháng sinh, nhưng tình trạng bệnh nhân vẫn không tốt lên. Cần xem xét thứ tự đưa corticoid và kháng sinh?

- **Cách 1:** Sử dụng kháng sinh trước corticoid vì khuẩn bị phá hủy sinh cytokin gây kích thích thêm viêm, do đó bệnh trầm trọng hơn.
- **Cách 2:** Khi viêm các liên kết dẫn ra, kháng sinh vào hàng rào máu não nhiều hơn. Nếu dùng corticoid chống viêm trước làm các liên kết này co lại, kháng sinh khó qua hàng rào máu não
- **Cách 3:** Nếu dùng dexamethazon + cefotaxim kết hợp thì cũng giống trường hợp 2.

Cách 2 và 3 đều gây nên giảm nồng độ kháng sinh tại não, cần tăng liều kháng sinh và tăng số lần đưa thuốc nếu không điều trị sẽ thất bại.

Thứ tự đưa kháng sinh trước hay corticoid trước hay đưa cùng lúc tùy thuộc đòi hỏi lâm sàng của người bệnh, ở đây cần sự quyết định thông minh của bác sĩ.

3. Dùng kết hợp cefotaxim và ampicilin trong trường hợp này (hai thuốc cùng nhóm beta-lactam) về phương diện vi sinh vẫn hợp lý vì mỗi thuốc gắn vào một PBP khác nhau của vi khuẩn do đó cũng có tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn. Nhưng nếu chọn ceftriaxone điều trị vẫn hay hơn kết hợp này.

BỆNH ÁN SỐ 9

1. Vi khuẩn áp xe não do chấn thương gồm: *Staphylococcus aureus* (tụ cầu vàng) kháng methicilin (MRSA) + vi khuẩn kỵ khí (Gram - dương Clostridium và Gram - âm Bacteroides) và một số vi khuẩn Gram - âm khác (nên vi sinh cho kết quả nhạy cảm với cloramphenicol)
2. Không nên kết hợp penicilin + cloramphenicol vì vancomycin diệt khuẩn kết hợp với chloramphenicol kìm khuẩn gây đối kháng (theo Martindal 33). Sử dụng penicilin 24 triệu UI/ngày (thậm chí hơn nữa) không điều trị được tụ cầu vàng kháng methicilin (MRSA).
3. Vancomycin điều trị MRSA và Clostridium mà bệnh nhân dị ứng, buộc phải ngừng, ta chọn một thuốc nhóm fluoroquinolon có khả năng thấm qua hàng rào máu não tốt và còn nhạy cảm với MRSA như levofloxacin (CSF/BLOOD = 30 - 50%) hoặc rifampicin (CSF/BLOOD = 7 - 56%)

Kết hợp với metronidazol (CSF/BLOOD = 30 - 100%) truyền tĩnh mạch để điều trị Bacteroides. Mặc dù amikacin trên invitro còn nhạy cảm cao với MRSA (theo ASTS năm 2002), nhưng khả năng thấm qua hàng rào máu não kém do đó không chọn.

BỆNH ÁN SỐ 10

1. Viêm gan do tắc mật thường gặp các vi khuẩn sau: Enterococci (liên cầu đường ruột), *E.coli* và vi khuẩn kỵ khí. Dùng kết hợp ba thuốc sau: cefotaxim không diệt được liên cầu đường ruột, nên sử dụng ampicilin hiệu quả hơn; gentamicin điều trị *E.coli* và kết hợp với metronidazol điều trị kỵ khí
2. Khi dùng cefotaxim đồng thời với gentamicin sẽ có tương tác mức độ 4 tăng hiệu quả của cefotaxim nhưng cũng tăng độc tính của gentamicin với thận. Chỉ dùng kết hợp này khi nhiễm khuẩn nặng do Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Providencia, Serratia, và *Haemophilus influenzae* và theo dõi nước tiểu, ure và creatinin của người bệnh. Trong trường hợp này sử dụng kết hợp thuốc như vậy là chưa hợp lý.
4. Fortec không có tác dụng bảo vệ gan: Đã được chứng minh nếu dùng hai nhóm người bệnh một nhóm dùng Fortec, một nhóm không sử dụng. Tuần đầu ở nhóm bệnh nhân dùng Fortec men gan có giảm, nhóm không dùng Fortec tuần đầu men gan không giảm. Tuần thứ 2, hai nhóm bệnh nhân có kết quả xét nghiệm men gan như nhau. Vậy Fortec dùng cũng như không.

ĐÁP ÁN CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Bài 1: Một số khái niệm liên quan đến sử dụng thuốc hợp lý. Sử dụng thuốc hợp lý - Thực trạng và giải pháp

Câu 1:

Câu trả lời thích hợp

A. OTC	5
B. P _x	6
C. DDD	7
D. ATC	1
E. ICD-10	3
G. Dược động học	4
H. Dược lực học	2

Câu 2 :D

Câu 3: Đ

Câu 4: A

Câu 5: G

Câu 6: C

Câu 7: B

Câu 8: A

Câu 9: A. Hiểu B. Cũ C. Hóa D. Đòi hỏi Đ. Lý
 E. Mối quan hệ F. Cơ sở G. Lực H. Công nghiệp I. Đầy đủ

Câu 10: Điền lần lượt các từ sau theo thứ tự vào chỗ trống:

A. Gây bệnh, vi khuẩn B. Đề kháng C. Động vật
D. Thất bại Đ. Phối hợp

Bài 2: Được động học

Câu 1: A

Câu 2: A

Câu 3: B

Câu 4: B

Câu 5: A

Câu 6: A

Câu 7: A

Câu 8: A

Câu 9: A

Câu 10: B

Câu 11: B

Câu 12: B

Câu 13: A

Câu 14: A

Câu 15: A

Câu 16: A

Câu 17: A

Câu 18: B

Câu 19: A

Câu 20: A

Câu 21: B

Câu 22: A

Câu 23: A

Câu 24: B

Câu 25: B

Câu 26: A

Câu 27: C

Câu 28: B

Câu 29: D

Câu 30: A

Câu 31: D

Câu 32: D

Câu 33: C

Câu 34: D

Câu 35: B

Câu 36: D

Câu 37: D

Câu 38:

A. thu

A. Phân

B. hoá

C. Thải

Câu 39:

A. Diện tích

B. Thể tích

C. Nửa

D. thanh

Câu 40:

A. thận

B. Tuổi

C. Chức năng

Bài 3: Vi khuẩn, sự kháng kháng sinh và nhiễm trùng bệnh viện

Câu 1: A	Câu 25: E
Câu 2: A	Câu 26: D
Câu 3: B	Câu 27: C
Câu 4: B	Câu 28: B
Câu 5: A	Câu 29: A
Câu 6: B	Câu 30: C
Câu 7: A	Câu 31: B
Câu 8: B	Câu 32: D
Câu 9: B	Câu 33: B
Câu 10: A	Câu 34: D
Câu 11: A	Câu 35: A
Câu 12: B	Câu 36: C
Câu 13: B	Câu 37: C
Câu 14: B	Câu 38: E
Câu 15: A	Câu 39: E
Câu 16: A	Câu 40: A
Câu 17: B	Câu 41: vi hệ
Câu 18: A	Câu 42: cơ thể
Câu 19: B	Câu 43: <i>E. coli</i>
Câu 20: A	Câu 44: âm
Câu 21: B	Câu 45: Vách
Câu 22: A	Câu 46: Di truyền
Câu 23: E	Câu 47: Chọn lọc
Câu 24: D	Câu 48: Diệt khuẩn

Bài 4: Tương tác thuốc

Câu 1: A

Câu 13: F

Câu 2: B

Câu 14: F

Câu 3: A

Câu 15: A

Câu 4: B

Câu 16: C

Câu 5: A

Câu 17: C

Câu 6: A

Câu 18: A

Câu 7: A

Câu 19: A

Câu 8 : F

Câu 20: C

Câu 9: D

Câu 21: D

Câu 10: A

Câu 22: C

Câu 11: B

Câu 23: D

Câu 12: D

Câu 24: D

Câu 25: B

Câu 26: tác nhân thứ 2 (thuốc, thực phẩm, hoá chất. ...)

Câu 27: dược;lực; dược động

Câu 28: 4; 4

Câu 29: Các mức độ của tương tác

- điều trị
- người bệnh
- nhắc
- nguy hiểm

Câu 30: Các thứ tự đặt câu hỏi để tự kiểm tra tương tác thuốc khi kê đơn và dùng thuốc cho người bệnh:

1. Phát hiện: có tương tác thuốc hay không?
2. Quản lý: bản chất của tương tác là gì?
3. Phân tích: phải xử trí thế nào?

Bài 5: Phương pháp lựa chọn thuốc điều trị

Câu 1: F

Câu 2: Đ

Câu 3: B

Câu 4: F

Câu 5: D

Câu 6: D

Câu 7: A - 1; B - 3; C - 2

Câu 8: C

Câu 9: C

Câu 10:

- cao
- Cửa
- mong
- nghiên cứu
- số liệu
- khả
- điều trị
- thực hành
- bảo tín

Bài 6: Sử dụng thuốc cho người bệnh đặc biệt

Câu 1: A

Câu 2: A

Câu 3: A

Câu 4: A

Câu 5: A

Câu 6: A

Câu 7: Đ

Câu 8: A

Câu 9: C

Câu 10: C

Bài 7: Thông tin thuốc trong bệnh viện

Câu 1: B

Câu 2: A

Câu 3: B

Câu 4: A

Câu 5: A

Câu 6: A

Câu 7: A

Câu 8: A

Câu 9: A

Câu 10: Đ

Câu 11: E

Câu 12: F

Câu 13: A

Câu 14: G

Câu 15: F

Câu 16: F

Câu 17: F

Câu 18:

- Bước 1: giá, dụng
- Bước 2: nội dung
- Bước 3: thông tin
- Bước 4: văn bản

Câu 19: Dược thư quốc gia

Câu 20: Carbapenem

Bài 8: Hướng dẫn sử dụng Dược thư quốc gia Việt Nam

Câu 1: B (xem phần chống chỉ định của dextran 70 trang 360 và 362 của Dược thư Quốc gia)

Câu 2: A (xem phần tương kỵ của diclophenac trang 374 của DTQGVN)

Câu 3: A (xem phần liều dùng và cách dùng của colchicin trang 325 của DTQGVN)

Câu 4: Đ

Câu 5: B

Câu 6: C

Câu 7: A

Câu 8: Đ (xem phần chỉ định trong thời kỳ mang thai, cho con bú của lansoprazol trang 625 của DTQG)

Câu 9: D

Câu 10: C

KIỂM TRA NHẬN THỨC TẬP HUẤN KIẾN THỨC SỬ DỤNG THUỐC

Trước tập huấn: ☐

Sau tập huấn: ☐

I. Câu hỏi phân biệt Đúng / Sai: Đánh dấu X vào cột thích hợp

TT	Câu hỏi	Đúng	Sai	Không biết
1	Có thể kết hợp Cefotaxim và Gentamicin để điều trị mọi nhiễm khuẩn			
2	Erythromycin base + theophyllin gây tương tác nguy hiểm			
3	Tiêm tổng liều gentamicin 1 lần/ ngày là hợp lý nhất			
4	T1/2 dùng để tính khoảng cách giữa các lần dùng thuốc trong ngày			
5	Trong nhóm aminoglycosid, gentamicin là kháng sinh có tác dụng tốt nhất để điều trị trực khuẩn mủ xanh			
6	Dược thư quốc gia là một tài liệu thông tin chất lượng			

II. Câu hỏi lựa chọn: Khoanh tròn vào câu trả lời đúng nhất trong số các đáp án A, B, C, D...

7	Căn nguyên vi khuẩn hay gây nhiễm trùng hô hấp (nhất là ở trẻ em < 5 tuổi) A. Phế cầu B. <i>Haemophilus influenzae</i> C. <i>Moraxella catarrhalis</i> D. A và B E. Cả A, B và C
8	Chất ức chế beta-lactamase (ví dụ acid clavulanic, sulbactam) có đặc điểm: A. Có tác dụng kháng khuẩn như các kháng sinh nhóm penicilin B. Có tác dụng kháng khuẩn như kháng sinh nhóm penicilin C. Phối hợp với ampicilin hoặc amoxicilin làm tăng phổ kháng khuẩn D. Phối hợp với kháng sinh nhóm penicilin làm cho thuốc bền vững, tăng tác dụng E. Phối hợp với kháng sinh nhóm penicilin làm thuốc dễ thấm sâu vào mô.
9	Penicillin nào dưới đây không bị Penicilinase phân hủy: A. Penicilin V B. Penicilin G C. Oxacilin D. Ampicilin E. Amoxicilin

10	Một cháu bé 7 tuổi bị nhiễm khuẩn vết thương da và mô mềm nhẹ			
	Cấy mủ có kết quả:Tụ cầu vàng. Kết quả kháng sinh đồ:			
	A. Tetracyclin	S	B. Cloramphenicol	S
	C. Oxacilin	S	D. Ciprofloxacin	S
	E. Cefotaxim	S		
Cháu bé không bị dị ứng với 5 kháng sinh trên				
Anh chị chọn kháng sinh nào (khoanh vào mục thích hợp) để điều trị				

III. Câu hỏi điền thêm từ: Hãy điền thêm từ vào phần bỏ trống (.....)

11. Nói chung, khi một bệnh nhân biểu hiện có nhiễm trùng cấp tính do trực khuẩn **đường ruột Gram - âm và vi khuẩn kỵ khí**, nên chọn.....
+..... để điều trị
12. Nói chung, khi một bệnh nhân biểu hiện có nhiễm trùng cấp tính do cầu khuẩn **Gram - dương và vi khuẩn kỵ khí**, nên chọn.....
+..... để điều trị
13. Bệnh nhân viêm phổi do tụ cầu vàng kháng methicilin tốt nhất nên chọn để điều trị.
14. Phụ nữ có thai viêm bàng quang dùng.....điều trị là hợp lý nhất.

**KẾT QUẢ KIỂM TRA NHẬN THỨC
TRƯỚC VÀ SAU TẬP HUẤN**
(Tỉ lệ % trả lời đúng)

I. Câu hỏi phân biệt Đúng / Sai: Đánh dấu X vào cột thích hợp

TT	Câu hỏi	Trước (%)	Sau (%)
1	Đơn vị thông tin thuốc là một bộ phận của khoa dược bệnh viện Đúng		
2	Tương tác thuốc hoàn toàn có hại Sai		
3	Tiêm gentamicin 2 lần/ ngày là hợp lý nhất Sai		
4	$T_{1/2}$ để tính khoảng cách giữa các lần dùng thuốc trong ngày Đúng		
5	Trong nhóm aminoglycosid, gentamicin là kháng sinh có tác dụng tốt nhất để điều trị trực khuẩn mủ xanh Sai		
6	Dược thư quốc gia là một tài liệu thông tin chất lượng Đúng		

II. Câu hỏi lựa chọn: Hãy khoanh tròn vào chữ cái đầu dòng cho ý đúng nhất

7	Những vi khuẩn hay gây nhiễm trùng đường hô hấp (nhất là ở trẻ em < 5 tuổi) E. (Phế cầu, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>)		
8	Chất ức chế beta-lactamase (ví dụ acid clavulanic, sulbactam) có đặc điểm: B. Phối hợp với penicilin làm cho thuốc bền vững, tăng tác dụng		
9	Penicilin nào dưới đây không bị Penicilinase phân huỷ: C. Oxacilin		
10	Một cháu bé 7 tuổi bị nhiễm khuẩn vết thương da và mô mềm nhẹ do tụ cầu mủ ... chọn Oxacilin điều trị		

III. Câu hỏi điền thêm từ: Hãy điền thêm từ và gạch ...

- 11 gentamicin + metronidazol
- 12 ampicilin + metronidazol
- 13 vancomycin
- 14 ceftazidim

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế, (2000), *Bảng phân loại bệnh tật quốc tế lần thứ 10*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội
2. Bộ Y tế, (2002), *Một số vấn đề cấp bách của công tác khám chữa bệnh*, Nhà xuất bản Y học
3. Lê Đăng Hà, Phạm Văn Ca và cs, (2004), ["Tình hình kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh thường gặp năm 2003"], *Tạp chí dược lâm sàng* tháng 10 năm 2004.
4. Trường Đại học Y Hà Nội (Bộ môn Vi sinh vật), (2001), *Vi sinh y học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
5. Vụ Điều trị - Bộ Y tế, (2004), *Bước đầu đánh giá thực hiện chỉ thị 05/2004/CT-BYT về việc chấn chỉnh công tác dược bệnh viện*.
6. Anne lee, (2001), *Adverse drug reaction*.
7. Bart Chernow, (1994), *The pharmacologic, Approach to the Critically ill Patient 3th Edition*, Williams và Wilkins, USA.
8. David N.Gilbert, MD; Robert C.Moellering, Jr., M.D, George M.Eliopoulos, M.D; Merle A.sande, M.D (2003), *The Sanford Guide to antimicrobial therapy (33ed)* Jeb C.Sanford, The United States of America
9. David N.Gilbert, MD; Robert C.Moellering, Jr., M.D, George M.Eliopoulos, M.D; Merle A.sande, M.D (2004), *The Sanford Guide to antimicrobial therapy (34ed)* Jeb C.Sanford, The United States of America.
10. David S.Tatro, PharmaD, (2003), *Drug Interaction Facts, Facts and Comparisons - A* Wolter Kluwer Company, USA
11. Arnold, (1998), *Hand book of drug interaction*
12. Incompatex Staff, (1998), *Incompatex - 10ed*
13. Ivan H Stockley, (2001), *Drug Interaction*, Pharmaceutical Press, London - Great Britain.
14. Knothe H. und G.M. Dette, (1984), *Antibiotika in der Klinik*, Aesopus Verlag.
15. Larerence A.Trissel, *Handbook on injectable drugs - 11ed*
16. Martindale Editorial Staff, (2002), *Martindale 33ed*, Pharmaceutial Press
17. Springer (1996), *Mechanisms of drug interactionm*
18. Ministère Dessiaffaires Sociale dela santé et dela ville, (2003), *Lebon usage du médicament, Fiches de transsparence*, Agene du médicament
19. Oxford university, *Text book of adverdse drug reaction 4ed*
20. Rama C.Nair, Dept. of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, (1997), *Introduction to Pharmaco - Epidemiology*
21. Rueden H., Daschner F. & Gastmeier R. (Hersg.), (2000), *Krankenhausinfektionen. Empfehlungen fuer das Hygienemanagement*. Springer Verlag Heidelberg Berlin NewYork.
22. *Test interactions handbook 1ed*, (1990), London chapman & hall medical

23. The International Society for Infectious Diseases, (1998), *Guide to Infection Control in the hospital*
24. UFR DE Pharmacie, Falcuté de châtenay, Malabry 5ème année – Option Office, (2000) – *Analyse et Exécution de l'ordonnance*
25. Université de Paris – Sud (Paris XI), Centre d'études pharmaceutiques, 5ème année A.H.U, Trimestre de synthèse, (1994 – 1995), *Enseignement dirigé de pharmacie clinique, et de biochimie clinique*
26. WHO, (2003), *Drug and Therapeutic Committees – A practical guide*, World Health Organization in collaboration with Management Sciences for Health.

MỤC LỤC

PHẦN I		
Bài 1:	Một số khái niệm liên quan đến sử dụng thuốc. Thực trạng sử dụng thuốc tại bệnh viện và giải pháp can thiệp <i>TS. Đỗ Kháng Chiến - Vụ Điều trị</i>	13
Bài 2:	Các thông số dược động học ứng dụng trong lâm sàng <i>TS. Isidro C. SIA - Chuyên gia sử dụng thuốc hợp lý</i>	28
Bài 3:	Sử dụng kháng sinh hợp lý (Vi khuẩn, sự kháng kháng sinh và nhiễm trùng bệnh viện) <i>PGS. TS. Nguyễn Thị Vinh - Trường Đại học Y Hà Nội</i>	46
Bài 4:	Tương tác thuốc <i>GS. Đàm Trung Bảo - Hội đồng Dược điển</i>	69
Bài 5:	Phương pháp lựa chọn thuốc điều trị <i>TS. Sam TORNQUIST - Chuyên gia sử dụng thuốc hợp lý</i>	88
Bài 6:	Sử dụng thuốc cho người bệnh suy gan, suy thận, người già, phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú và trẻ em <i>TS. Isidro C. SIA - Chuyên gia sử dụng thuốc hợp lý</i>	97
Bài 7:	Thông tin thuốc trong bệnh viện <i>DSCKI. Nguyễn Thị Phương Châm - Vụ Điều trị</i>	106
Bài 8:	Hướng dẫn sử dụng Dược thư quốc gia Việt Nam <i>ThS. Cao Thị Mai Phương - Hội đồng Dược điển</i>	122
Bài 9:	Bài tập phân tích đơn thuốc, phân tích sử dụng thuốc trong các ca lâm sàng <i>DSCKI. Nguyễn Thị Phương Châm - Vụ Điều trị</i>	129
PHẦN II: PHỤ LỤC		
Phụ lục 1:	Xét nghiệm lâm sàng và nhận định kết quả <i>GS. Đặng Hanh Phúc - Hội đồng Dược điển</i>	141
Phụ lục 2:	Kháng sinh dự phòng trong ngoại khoa <i>GS. Nguyễn Bửu Triều - Trường Đại học Y Hà Nội</i>	153
Phụ lục 3:	Sử dụng kháng sinh điều trị một số bệnh nhiễm khuẩn thường gặp <i>TS. Sam TORNQUIST - Chuyên gia sử dụng thuốc hợp lý</i>	157
Phụ lục 4:	Liều dùng của một số kháng sinh	168
Phụ lục 5:	Tương tác của một số kháng sinh thường dùng <i>DS. Cẩn Tuyết Nga - Bệnh viện Bạch Mai</i>	172
Phụ lục 6:	Một số nhận xét về sử dụng thuốc trong bệnh viện <i>TS. Sam TORNQUIST - Chuyên gia sử dụng thuốc hợp lý</i> <i>DSCKI. Nguyễn Thị Phương Châm - Vụ Điều trị</i>	178

Phụ lục 7:	Những thuốc nên tránh hoặc thận trọng khi dùng ở người bệnh suy giảm chức năng thận	181
Phụ lục 8:	Những thuốc nên tránh hoặc thận trọng khi dùng ở người bệnh suy giảm chức năng gan	188
Phụ lục 9:	Các thuốc bài tiết qua đường sữa mẹ	193
Phụ lục 10:	Các thuốc nên tránh hoặc thận trọng khi sử dụng trong thời kỳ mang thai <i>TS. Isidro C. SIA - Chuyên gia sử dụng thuốc hợp lý</i>	195
Phụ lục 11:	Tình hình kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh thường gặp tại Việt Nam năm 2003 <i>Ban chỉ đạo ASTS</i>	198
Phụ lục 12:	Một số thông số về dược động học và dược lý của thuốc kháng sinh <i>Dịch từ The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2003, 2004 (33 th , 34ed)</i> <i>Jeb C.Sanford, The United States of America</i>	211
Phụ lục 13:	Sự tương hợp giữa thuốc và dung dịch	222
Phụ lục 14:	Sự tương hợp giữa các thuốc khi pha trong bơm tiêm <i>Dịch từ Mosby's Nursing Drug Reference, Linda Skidmore - Roth, 1994</i>	225
Phụ lục 15:	Hướng dẫn về sự tương hợp giữa các thuốc <i>Dịch từ Mosby's Nursing Drug Reference, Linda Skidmore - Roth, 1996</i>	227
Phụ lục 16:	Phổ tác dụng của kháng sinh <i>PGS. TS. Nguyễn Thị Vinh - Trường Đại học Y Hà Nội</i>	230
Trả lời bài tập phân tích đơn thuốc và phân tích sử dụng thuốc trong các ca lâm sàng	<i>TS. Sam TORNQUIST - Chuyên gia sử dụng thuốc hợp lý</i> <i>DSCKI. Nguyễn Thị Phương Châm - Vụ Điều trị</i>	234
Đáp án câu hỏi lượng giá		242
Mẫu phiếu kiểm tra đánh giá trước và sau tập huấn		248
Tài liệu tham khảo		251